



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

# **ESTUDIO FISICOQUÍMICO DE LA SOLUBILIDAD DEL CLONIXINATO DE LISINA EN MEZCLAS ETANOL + AGUA**

**RAHUMIR ALFREDO GUTIERREZ CASTRO**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
ÁREA CURRICULAR DE FARMACIA  
MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS  
BOGOTÁ D.C, COLOMBIA  
2012**



# **ESTUDIO FISICOQUÍMICO DE LA SOLUBILIDAD DEL CLONIXINATO DE LISINA EN MEZCLAS ETANOL + AGUA**

**RAHUMIR ALFREDO GUTIERREZ CASTRO**

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:

**Magíster en Ciencias Farmacéuticas**

**Director:**

**Prof. Fleming Martínez R., D.Sc.**

Línea de Investigación:

Solubilidad de Fármacos en Sistemas Multicomponentes

Grupo de Investigación: Grupo de Investigaciones Farmacéutico-Fisicoquímicas

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
ÁREA CURRICULAR DE FARMACIA  
MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS  
BOGOTÁ D.C, COLOMBIA  
2012**



*A mi Dios, por la fortaleza y brindarme la oportunidad de vivir para lograr este sueño en vida profesional.*

*A mi querida esposa, Nurmis por apoyarme y a mis adorables hijos Santiago, Victoria y Valentina por ser la luz de mis ojos y los que me motivan a seguir luchando en este mundo lleno de oportunidades y a quienes les dedico este trabajo.*

*A mi familia, especialmente a mis queridas madres Adelaida Castro y Nora Castro por sus buenos consejos.*



## **Agradecimientos**

Al Profesor Fleming Martínez, por sus oportunas, valiosas y pacientes enseñanzas.

Al Grupo de Investigaciones Farmacéutico-Fisicoquímicas donde realicé la parte experimental de mi trabajo; A Daniel por su valioso y constante apoyo y de igual manera Andrés, Diana y Gerson.

A laboratorios PROCAPS S.A por su gran apoyo económico para la culminación de este trabajo.

A mis compañeros y amigos de estudios Katia, Fernán, Reinaldo y todos aquellos que aportaron un buen consejo para este gran logro.

A mis profesores de maestría por sus enseñanzas académicas.





## Resumen

En el presente trabajo se presenta la información fisicoquímica del proceso de disolución en mezclas binarias etanol + agua de Clonixinato de lisina (ClonLis) en diferentes temperaturas. A partir de los datos experimentales de solubilidad determinados a diferentes temperaturas, mediante el uso de las ecuaciones de Van't Hoff y Gibbs, se calcularon las funciones termodinámicas estándar aparentes de solución, energía de Gibbs, entalpía y entropía de solución.

La mayor solubilidad de ClonLis fue obtenida en la mezcla 0,60 en la fracción másica de etanol a 313,15K y el valor más bajo fue en agua pura a 293,15K. El cambio estándar aparente de entalpía es positivo para ClonLis en todas las mezclas cosolventes y en los dos solventes puros, indicando que el proceso de disolución es endotérmico. Mediante análisis de compensación entálpica-entrópica,  $\Delta_{soln}H^\circ$  vs  $\Delta_{soln}G^\circ$  para el proceso de disolución, se obtiene una relación no lineal. En consecuencia, el proceso de disolución de ClonLis en las mezclas ricas en agua y ricas en etanol es conducido por la entropía, probablemente debido a la desestructuración del agua asociada causada por el etanol alrededor de las zonas no polares del fármaco, mientras que, en las mezclas de composición intermedia el proceso es conducido por la entalpía, probablemente debido al aumento de solvatación de ClonLis por las moléculas del cosolvente.

**PALABRAS CLAVE:** Cosolvencia, Etanol, Clonixinato de Lisina, Solubilidad, Termodinámica de soluciones.

## Abstract

The present work reports information about the physicochemical behavior of Clonixinate lysine (LysClon) in binary mixtures ethanol and water at different temperatures. From the experimental data of solubility at different temperatures, the apparent standard thermodynamic functions of solution, Gibbs energy, enthalpy and entropy were calculated by the Van't Hoff and Gibbs equations.

The solubility was the greatest of LysClon was obtained in the mixture 0.60 in the mass fraction of ethanol at 313.15K and the lowest value was in neat water at 293.15K. The apparent standard enthalpy change is positive for LysClon in all the cosolvent mixtures and the two pure solvents, indicating that the solution process is endothermic. By enthalpy-entropy compensation analysis,  $\Delta solnH^\circ$  vs  $\Delta solnG^\circ$  for the solution process, it is found a non-linear relationship. Accordingly, the driving mechanism for LysClon solubility in water-rich and ethanol-rich mixtures is the entropy, probably due to water-structure losing around the drug non-polar moieties by ethanol or increased ionic solvation; whereas, in the medium composition mixtures the driving mechanism is the enthalpy, probably due to LysClon solvation increase by the co-solvent molecules.

**KEY WORDS:** cosolvency, ethanol, lysine clonixinate, solubility, solution thermodynamics.

# Contenido

	Pág.
<b>Resumen .....</b>	<b>V</b>
<b>Lista de figuras.....</b>	<b>IX</b>
<b>Lista de tablas .....</b>	<b>XI</b>
<b>Lista de Símbolos y abreviaturas.....</b>	<b>XII</b>
<b>Introducción .....</b>	<b>1</b>
<b>1. Aspectos teóricos .....</b>	<b>3</b>
1.1 Solubilidad y disolución de fármacos .....	5
1.2 Cosolvencia .....	6
1.3 Solubilidad de fármacos electrolitos.....	7
1.4 Funciones termodinámicas de solución .....	8
1.5 Funciones termodinámicas de mezcla .....	11
1.6 Solubilidad ideal y coeficiente de actividad .....	13
1.7 Compensación entálpica-entrópica.....	15
1.8 Características fisicoquímica del principio activo estudiado .....	16
<b>2. Objetivos.....</b>	<b>17</b>
2.1 Objetivo General.....	17
2.2 Objetivos Específicos.....	17
<b>3. Parte experimental .....</b>	<b>18</b>
3.1 Materiales .....	18
3.2 Equipos .....	18
3.3 Metodología.....	19
3.3.1 Método de cuantificación utilizado.....	19
3.3.2 Preparación de las mezclas cosolventes.....	19
3.3.3 Determinación de la solubilidad de ClonLis .....	19
3.3.4 Determinación de la densidad de las soluciones saturadas de ClonLis.....	20
3.3.5 Tratamiento estadístico de los datos .....	20
<b>4. Resultados y discusiones .....</b>	<b>21</b>
4.1 Solubilidad experimental de ClonLis obtenida en mezclas cosolventes etanol + agua a 293,15, 298,15, 303,15, 308,15 y 315,15 K $\pm$ 0,05K.....	21

4.2	Coeficientes de actividad del fármaco .....	27
4.3	Funciones termodinámicas aparentes correspondientes al proceso de solución de ClonLis en mezclas cosolventes etanol + agua.....	29
4.3.1	Funciones termodinámicas para el proceso de solución de ClonLis en mezclas cosolventes etanol + agua .....	29
4.3.2	Funciones termodinámicas de transferencia de ClonLis entre medios de diferentes polaridades.....	36
4.3.3	Compensación entálpica–entrópica de solución de ClonLis en mezclas cosolventes etanol + agua .....	38
<b>5.</b>	<b>Conclusiones y recomendaciones .....</b>	<b>41</b>
5.1	Conclusiones.....	41
5.2	Recomendaciones.....	44
<b>A.</b>	<b>Anexo: Densidades de las soluciones saturadas.....</b>	<b>45</b>
<b>B.</b>	<b>Anexo: Masas molares de las mezclas cosolventes empleadas .....</b>	<b>46</b>
<b>C.</b>	<b>Anexo: Termograma de la fase solida después del equilibrio.....</b>	<b>48</b>
<b>D.</b>	<b>Anexo: Ecuaciones de las rectas obtenidas a partir de las gráficas de Van` t Hoff.....</b>	<b>60</b>
	<b>Bibliografía .....</b>	<b>61</b>

## Lista de figuras

	<b>Pág.</b>
Figura 4-1. Solubilidad experimental de ClonLis en mezclas cosolventes etanol + agua expresada en fracción molar.....	26
Figura 4-2. Solubilidad experimental de ClonLis en mezclas cosolventes etanol + agua expresada en molaridad.....	27
Figuras 4-3. Gráfico de Van't Hoff para la solubilidad experimental de ClonLis en algunas mezclas cosolventes etanol + agua, $\diamond$ agua pura; $\square$ 0,10 fracción másica de etanol; $\Delta$ 0,20 fracción másica de etanol, y $\circ$ 0,30 fracción másica de etanol.....	33
Figura 4-4. Gráfico de Van't Hoff para la solubilidad experimental de ClonLis en algunas mezclas cosolventes etanol + agua, $\diamond$ 0,40 fracción másica de etanol pura; $\square$ 0,50 fracción másica de etanol; $\Delta$ 0,60 fracción másica de etanol, y $\circ$ 0,70 fracción másica de etanol.....	33
Figura 4-5. Gráfico de Van't Hoff para la solubilidad experimental de ClonLis en algunas mezclas cosolventes etanol + agua, $\diamond$ 0,80 fracción másica de etanol; $\square$ 0,90 fracción másica de etanol; $\Delta$ 0,60 fracción másica de etanol, y $\circ$ 0,70 fracción másica de etanol.....	34
Figura 4-6. Cantidades termodinámicas de la mezcla de ClonLis en etanol+ agua mezcla 303,0 K como función de la composición de la mezcla de cosolventes, ( $\square$ ): $\Delta_{mix}H^\circ$ ; ( $\Delta$ ): $T\Delta_{mix}S^\circ$ ; ( $\circ$ ): $\Delta_{mix}G^\circ$ .....	36
Figura 4-7. Gráfico de compensación entálpica-entrópica, $\Delta_{soln}H^\circ$ vs $\Delta_{soln}G^\circ$ para el proceso de solución de ClonLis en mezclas cosolventes etanol + agua a 303,0 K.....	40
Figura 4-8. Gráfico de compensación entálpica-entrópica, $\Delta_{soln}H^\circ$ vs $T\Delta_{soln}S^\circ$ para el proceso de solución de ClonLis en mezclas cosolventes etanol + agua a 303,0 K.....	41

Figura C-1. Termograma por calorimetría diferencial de barrido de la fase sólida después del equilibrio, en Agua pura.....	49
Figura C-2. Termograma por calorimetría diferencial de barrido de la fase sólida después del equilibrio, Fracción másica etanol 0,10.....	50
Figura C-3. Termograma por calorimetría diferencial de barrido de la fase sólida después del equilibrio, Fracción másica etanol 0,20.....	51
Figura C-4. Termograma por calorimetría diferencial de barrido de la fase sólida después del equilibrio, Fracción másica etanol 0,30.....	52
Figura C-5. Termograma por calorimetría diferencial de barrido de la fase sólida después del equilibrio, Fracción másica etanol 0,40.....	53
Figura C-6. Termograma por calorimetría diferencial de barrido de la fase sólida después del equilibrio, Fracción másica etanol 0,50.....	54
Figura C-7. Termograma por calorimetría diferencial de barrido de la fase sólida después del equilibrio, Fracción másica etanol 0,60.....	55
Figura C-8. Termograma por calorimetría diferencial de barrido de la fase sólida después del equilibrio, Fracción másica etanol 0,70.....	56
Figura C-9. Termograma por calorimetría diferencial de barrido de la fase sólida después del equilibrio, Fracción másica etanol 0,80.....	57
Figura C-10. Termograma por calorimetría diferencial de barrido de la fase sólida después del equilibrio, Fracción másica etanol 0,90.....	58
Figura C-11. Termograma por calorimetría diferencial de barrido de la fase sólida después del equilibrio, etanol puro 1,00.....	59

## Lista de tablas

	Pág.
Tabla 4-1. Solubilidad experimental de ClonLis en mezclas cosolventes etanol + agua expresada en fracción molar ( $10^2$ ) a diferentes temperaturas <sup>a</sup> .....	23
Tabla 4-2. Solubilidad experimental de ClonLis en mezclas cosolventes etanol + agua expresada en molaridad ( $\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$ )( $10^3$ ) a diferentes temperaturas <sup>a</sup> .....	24
Tabla 4-3. Coeficientes de actividad de ClonLis ( $\gamma_3$ ) en mezclas cosolventes etanol + agua a varias temperaturas <sup>a</sup> .....	29
Tabla 4-4. Cantidades termodinámicas relativas al proceso de solución de ClonLis en etanol+ agua cosolventes mezclas, incluyendo el proceso ideal a 303,0K (valores entre paréntesis son las desviaciones estándar).....	32
Tabla 4-5. Funciones termodinámicas de transferencia de ClonLis desde los solventes menos polares hasta los más polares en mezclas etanol + agua a 303,0 K.....	38
Tabla A-1. Densidades de las soluciones saturadas.....	45
Tabla B-1. Masa molar ( $M_i$ ) ( $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) de las mezclas cosolventes etanol + agua.....	47
Tabla C-1. Valores de entalpia de fusión ( $\Delta_{fus}H$ ( $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) y temperatura de fusión ( $T_{fus}$ ) ( $K_{onset}$ ) obtenidos del análisis de la fase sólida después del equilibrio a 298,15K.....	48
Tabla D-1. Valores de la pendiente( $\pm$ desviación estándar), del intercepto ( $\pm$ desviación estándar) y del coeficiente de correlación de las gráficas de Van't Hoff para ClonLis.....	60

## Lista de Símbolos y abreviaturas

### Símbolos con letras latinas

Símbolo	Término	Unidad SI	Definición
A	Solvente más polar	1	Tabla 4-5
<i>a</i>	Intercepto	1	Anexo D
B	Solvente menos polar	1	Tabla 4-5
<i>b</i>	Pendiente	1	$y=mx+b$
C	Molaridad	$\text{mol.l}^{-1}$	1
C.V	Coeficiente de variación	%	$\frac{SD*100}{\bar{x}}$
<i>g</i>	gramo	g	1
$G^E$	Energía Gibbs de exceso	$\text{kJ.mol}^{-1}$	Ecuación 1.21
K	Kelvin	K	1
<i>l</i>	Litro	l	1
<i>R</i>	Constante de los gases	$\text{J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$	1
<i>r</i>	Coeficiente de correlación	1	1
SV	Parámetro experimental de variación	1	1
<i>T</i>	Temperatura en Kelvin	K	1
$T_{hm}$	Temperatura armónica media	K	$T_{hm} = \frac{n}{\sum 1/T}$



Símbolo	Término	Unidad SI	Definición
$X_i$	Fracción molar de $i$ .	1	1
$\Delta_{\text{soln}} G^0$	Cambio de energía Gibbs estándar aparente de solución	$\text{kJ.mol}^{-1}$	Ecuación 1.14
$\Delta_{A \rightarrow B} G^0$	Cambio de energía Gibbs estándar aparente de transferencia desde A hasta B.	$\text{kJ.mol}^{-1}$	Tabla 4-5
$\Delta_{\text{soln}} H^0$	Cambio de entalpía estándar aparente de solución.	$\text{kJ.mol}^{-1}$	Ecuación 1.15
$\Delta_{A \rightarrow B} H^0$	Cambio de entalpía estándar aparente de transferencia desde A hasta B	$\text{kJ.mol}^{-1}$	Tabla 4-5
$\Delta_{\text{soln}} S^0$	Cambio de entropía estándar aparente de solución.	$\text{kJ.mol}^{-1}$	Ecuación 1.15
$\Delta_{A \rightarrow B} S^0$	Cambio de entropía estándar aparente de transferencia desde A hasta B	$\text{kJ.mol}^{-1}$	Tabla 4-5
$\mu\text{g}$	microgramo	1	1
$\Delta C_p$	Capacidad calorífica molar	$\text{J.m}^3\text{.K}$	1
$V_3$	Volumen molar del líquido sobre enfriado	1	1

### Símbolos con letras griegas

Símbolo	Término	Unidad SI	Definición
$\mu_i$	Fracción másica de $i$ .	1	1
$\rho$	Densidad de la solución saturada	$\text{g.cm}^{-3}$	1
$\% \zeta_H$	Contribución entálpica al proceso de solución.	1	Ecuación 1.16
$\% \zeta_{TS}$	Contribución entrópica al proceso de solución.	1	Ecuación 1.16

## Subíndices

Subíndice	Término
-----------	---------

3	Soluto
<i>fus</i>	Fusión
<i>mix</i>	Mezcla
<i>w</i>	Medio acuoso
11	Interacción solvente-solvente
13	Interacción solvente-soluto
33	Interacción soluto-soluto
<i>hm</i>	Armonica media

## Superíndices

Superíndice	Término
-------------	---------

<i>id</i>	Ideal
°	Estándar
E	Exceso

## Abreviaturas

ClonLis	Clonixinato de Lisina
<i>EtOH</i>	Etanol

# Introducción

La modificación de la solubilidad de los fármacos mediante distintas estrategias constituye una fase importante del proceso de preformulación, ya que, independientemente de la forma de dosificación, todos los fármacos deben disolverse, bien sea antes o después de la administración del medicamento. Con relativa frecuencia se acude a la mezcla de solventes, o bien al uso de algún solvente hidromiscible con el fin de aumentar la solubilidad de los fármacos, permitiendo así disolver en un menor volumen de líquido, una mayor dosis. Además de los ensayos experimentales para determinar la solubilidad en disolventes existen modelos matemáticos que permiten predecir la solubilidad e interpretar los fenómenos intermoleculares que ocurren en el proceso de disolución en sistemas cosolventes. El estudio de estas propiedades termodinámicas puede constituir una herramienta importante en los procesos de desarrollo de medicamentos permitiendo un diseño más racional de la formulación garantizando la selección adecuada de los solventes en las proporciones óptimas del proceso de disolución.

Aunque ClonLis ha sido ampliamente utilizado en tratamientos terapéuticos, la información fisicoquímica de su solubilidad en medios acuosos no es está completa. Por esta razón, el objetivo principal de este estudio, fue evaluar el efecto de la composición de cosolventes en la solubilidad y la termodinámica de solución de ClonLis en mezclas binarias conformadas por etanol y agua, con base en el método de Van't Hoff, incluyendo las respectivas contribuciones por el proceso de mezcla de este compuesto a los procesos globales de solución.

Por lo tanto, este trabajo es una continuación de las investigaciones desarrolladas con algunas sales de sodio o de clorhidrato de uso farmacéutico. Sin embargo, es importante señalar que el ClonLis está compuesto por dos iones orgánicos en lugar de sólo uno, como en los casos estudiados anteriormente (Delgado *et al.*, 2010; Cristancho *et al.*, 2011).

# 1. Aspectos teóricos

La importancia de la termodinámica en las ciencias farmacéuticas es visible cuando se realizan procesos tales como el reparto de solutos entre solventes inmiscibles, la solubilidad de fármacos, micelización e interacciones fármaco-receptor; los cuales pueden ser tratados en términos termodinámicos (Florence y Attwood, 1998).

El estudio de la solubilidad y de los volúmenes molares de solutos de interés farmacéutico se ha adelantado básicamente con fines de facilitar el diseño de medicamentos por una parte, y como ayuda para proponer mecanismos del proceso de transferencia de fármacos a través de membranas biológicas (Martínez *et al.*, 2002). La respuesta biológica de un fármaco es el resultado de la interacción entre este y receptores celulares o sistemas enzimáticos. La magnitud de la respuesta se relaciona con la concentración alcanzada del fármaco en el sitio de acción. Esta concentración depende de la dosis de fármaco administrada, del grado de absorción y de su distribución, y la proporción y extensión de su eliminación. Las características fisicoquímicas del fármaco particularmente su lipofilicidad, grado de ionización y tamaño molecular determinan en gran proporción su capacidad para generar su actividad biológica (Ansel *et al.*, 1995).

La presencia del heteroátomos como el nitrógeno, oxígeno, o cloro, en la estructura molecular de ClonLis causa alta polarización de la molécula y de las interacciones específicas con solventes que afectan fuertemente la solubilidad del fármaco en los diferentes solventes. Debido a la presencia del grupo de -NH que puede actuar o como donador del protón o aceptador del protón hacia los solventes y la presencia del grupo carboxílico, posee un carácter de ácido-base de Lewis.

#### 4 Estudio fisicoquímico de la solubilidad del Clonixinato de lisina en mezclas de etanol + agua

---

ClonLis es clasificado como un AINE, el cual pertenece a la familia de los analgésicos no salicílicos y al subgrupo de los derivados antranílicos. Su eficacia farmacológica es reconocida para el tratamiento de síndromes dolorosos moderados a severos como cefaleas, dolores musculares, dolores articulares, dolores neuríticos; odontalgias, otalgia, dismenorrea, dolores postraumáticos o post-quirúrgicos e incluso en el tratamiento de migraña (Krymchantowski *et al.*, 2001). Por sus propiedades químicas, el ClonLis se absorbe rápidamente a través del tracto gastrointestinal y su principal mecanismo de acción es la inhibición reversible de las enzimas ciclooxigenasas (COX<sub>1</sub> y COX<sub>2</sub>), importantes catalizadores de la síntesis de prostaglandinas (PG). Se ha demostrado *in vitro*, que la capacidad del ClonLis para inhibir la COX<sub>1</sub> es ligeramente menor que la capacidad que otros AINES, ello le puede conferir una menor incidencia de efectos colaterales (Pallapies *et al.*, 1995).

Se ha demostrado que el ClonLis también inhibe a la bradicinina y PGF<sub>2</sub> alfa ya producidas, por lo que se considera como un antagonista directo de los mediadores del dolor. El ClonLis cuenta con un potente efecto analgésico, sin alterar las constantes vitales ni el estado de conciencia de los pacientes, ya que es un analgésico no narcótico. No deprime la médula ósea ni interfiere con los factores de coagulación, por lo que no altera el número ni la función plaquetaria (Kramer *et al.*, 2001).

## 1.1 Solubilidad y disolución de fármacos

La determinación experimental de la solubilidad de principios activos es uno de los parámetros más importantes que ha sido objeto de estudio en la investigación y desarrollo de productos farmacéuticos, puesto que afecta sus características biofarmacéuticas, farmacodinámicas y farmacocinéticas (Fatima *et al.*, 2009).

Desde el punto de vista fisicoquímico, Martin *et al* (1993) definen la solubilidad como una mezcla homogénea termodinámicamente estable de dos o más componentes, en donde se presenta uno o más solutos dispersos a nivel molecular, en uno o más solventes, mientras que Yalkowsky (1999) expresa la solubilidad con una forma cuantitativa del grado de mezcla de una sustancia en otra, que ocurre cuando las sustancias son colocadas en contacto íntimo, y se permite alcanzar el equilibrio, en donde la disolución es el proceso para alcanzar el equilibrio.

El proceso mediante el cual se conduce la solubilidad de solutos involucra la remoción de las moléculas de soluto desde su propia fase (sólida) mediante la ruptura de las uniones existentes entre estas, la creación de una cavidad en el solvente por separación de sus moléculas, en las que se alojará el soluto y finalmente, la ubicación del soluto en esta cavidad por las fuerzas de interacción existentes entre este y el solvente. Para romper las uniones entre las moléculas de soluto o solvente se necesita suministrar energía, mientras que en la interacción soluto–solvente generalmente hay liberación de energía (Florence y Attwood, 1998).

Lo anterior implica que, el componente energético es fundamental dentro del proceso de solución de un compuesto y por lo tanto, para hacer una descripción del proceso es necesario obtener información mediante una evaluación termodinámica completa del sistema, que incluya las contribuciones entálpicas ( $\Delta_{soln}H^\circ$ ) y entrópicas ( $\Delta_{soln}S^\circ$ ) a la energía libre de este proceso ( $\Delta_{soln}G^\circ$ ).

## 1.2 Cosolvencia

Los cosolventes se definen como solventes orgánicos miscibles con agua los cuales se usan en la formulación de formas farmacéuticas líquidas, para aumentar la solubilidad de fármacos poco solubles en agua o para reforzar la estabilidad química y física de un fármaco. La cosolvencia, entonces, se refiere a la técnica de usar cosolventes para los propósitos mencionados; también es llamada mezcla de solventes. La cosolvencia ha sido usada en la preparación de formulaciones líquidas a lo largo de la historia, para disolver ciertos fármacos de origen vegetal poco solubles en el agua, se requirió la formulación de mezclas agua-etanol para dar una dosis adecuada de ingrediente activo en un volumen pequeño de preparación, un ejemplo común de este tipo de formulación a base de cosolventes es el elixir, que por definición es una solución hidroalcohólica edulcorada de uso oral. Las tinturas, que generalmente contiene cantidades aun más altas de alcohol, son otro ejemplo clásico de una formulación líquida que contiene un cosolvente. En muchos casos, los cosolventes pueden aumentar la solubilidad de un fármaco no-polar en varios órdenes de magnitud sobre la solubilidad acuosa (Rubino, 2006).

Tradicionalmente la cosolvencia ha sido definida por la ecuación empírica (1.1) propuesta inicialmente por Moore (1958)

$$\epsilon_{mix} = \sum_{i=1}^N \epsilon_i \mu_i \quad (1.1)$$

Donde  $\epsilon_{mix}$  constante dieléctrica de la mezcla cosolvente,  $\epsilon_i$  constante dieléctrica del solvente y  $\mu_i$  fracción masica del cosolvente  $i$ . En la ecuación (1.1)  $\mu_i$  estaba referido a la fracción volumétrica, pero Sorby *et al* (1963), demostraron que los resultados encontrados eran más exactos cuando se utilizaba la fracción másica.



### 1.3 Solubilidad de fármacos electrolitos

El comportamiento de las sales orgánicas en soluciones acuosas sugiere que la interacción dominante entre el soluto y el solvente posee un importante carácter electrostático (ión-dipolo).

En términos generales se puede considerar que un electrolito fuerte  $C_{v+}A_{v-}$  disocia en solución acuosa de acuerdo a la siguiente ecuación (1.2) (Florence y Atwood, 1998).



Donde  $v_+$  es el número de cationes ( $C^{z+}$ ) de valencia  $z_+$ ,  $v_-$  es el número de aniones ( $A^{z-}$ ) de valencia  $z_-$ . Puesto que no es posible determinar experimentalmente la actividad de los iones individualmente, entonces se emplea, la actividad del electrolito ( $a_2$ ) o la actividad iónica media ( $a_{\pm}^v$ ), definidas mediante la ecuación (1.3) (Irwing y Rosenberg, 2000).

$$a_2 = a_+^{v+} a_-^{v-} \quad (1.3)$$

De la misma forma se puede definir el coeficiente medio de actividad ( $\gamma_{\pm}$ ) en términos de los coeficientes de actividad iónicos individuales ( $\gamma_+$  y  $\gamma_-$ ) como (Prausnitz *et al.*, 2000):

$$\gamma_{\pm}^v = \gamma_+^{v+} \gamma_-^{v-} \quad (1.4)$$

Lo que es igual a:

$$\gamma_{\pm} = (\gamma_{+}^{\nu_{+}} \gamma_{-}^{\nu_{-}})^{1/\nu} \quad (1.5)$$

De otro lado, la actividad termodinámica del soluto en solución puede calcularse en términos de la concentración expresada en fracción molar a partir la ecuación (1.6):

$$a_{\pm}^x = \gamma_{\pm}^x x_{\pm} \quad (1.6)$$

En la que  $\gamma_{\pm}^x$  es el coeficiente de actividad racional y es una medida de la desviación respecto al comportamiento ideal. De manera similar, en la escala de molaridad (C), la actividad se calcula a partir de la ecuación (1.7):

$$a_{\pm}^C = \gamma_{\pm}^C C_{\pm} \quad (1.7)$$

En la que  $\gamma_{\pm}^C$  es ahora denominado “coeficiente práctico” de actividad.

## 1.4 Funciones termodinámicas de solución

ClonLis es un soluto electrolito del tipo uno-uno, es decir, se disocia para generar dos especies, un catión monovalente y un anión monovalente, respectivamente. Por lo tanto, suponiendo completa disociación y sin considerar las posibles interacciones interiónicas presentes, entonces  $\nu$  es igual a 2 para el compuesto considerado aquí (Delgado *et al.*, 2010).

El cambio estándar aparente de energía de Gibbs para el proceso de solución de esta sal se calcula mediante la ecuación (1.8):

$$\Delta_{\text{soln}} G^0 = -2RT \ln x_3 \quad (1.8)$$

En el caso de soluciones diluidas de electrolitos 1:1 en agua, el coeficiente de actividad se puede calcular con muy buena precisión mediante la ecuación de Debye-Hückel, en soluciones con fuerzas iónicas menores de  $0,001 \text{ mol}^*l^{-1}$ . Esta ecuación predice valores menores que la unidad para los coeficientes de actividad al aumentar la concentración, sin embargo en otros sistemas se sabe que a concentraciones superiores a  $1 \text{ mol}^*kg^{-1}$  en agua, el coeficiente de actividad empieza a aumentar, pudiendo llegar a ser superior a la unidad.

Puesto que para el compuesto estudiado en este trabajo no se dispone de datos experimentales de la variación con la concentración, en una primera aproximación se considera que estos valores son iguales a la unidad. La anterior suposición permite calcular las respectivas funciones termodinámicas aparentes de solución. Por lo tanto, la ecuación, (1.8) se transforma en las ecuaciones (1.9) y (1.10) para las escalas de fracción molar y molaridad, respectivamente (Se ha supuesto que la disociación de la sal es completa y no se han considerado las interacciones interiónicas).

$$\Delta_{\text{soln}} G^{0-x} = -RT \ln x_3 \quad (1.9)$$

$$\Delta_{\text{soln}} G^{0-C} = -RT \ln x_3 \quad (1.10)$$

De acuerdo al análisis de Van't Hoff, el cambio de entalpía estándar aparente de solución ( $\Delta_{\text{soln}} H^0$ ), es obtenido a partir de la pendiente de la grafica  $\ln x_3$  vs  $T^{-1}$  de acuerdo a la ecuación (1.11).

$$\frac{\partial \ln x_3}{\partial T^{-1}} = -\frac{\Delta_{\text{soln}} H^o}{2R} \quad (1.11)$$

No obstante, en varios tratamientos termodinámicos se han introducido algunos ajustes en la ecuación de Van't Hoff para reducir la propagación de incertidumbres, separando los efectos químicos de estos generados por los tratamientos estadísticos en el análisis de compensación la entálpica-entrópica. En este contexto, la temperatura media armónica ( $T_{hm}$ ) es usada en el análisis de Van't Hoff, la ( $T_{hm}$ ) es calculada mediante la ecuación (1.12):

$$T_{hm} = \frac{n}{\sum 1/T_i} \quad (1.12)$$

Donde  $n$  es el número de temperaturas consideradas (Krug *et al.*, 1976).

Para electrolitos 1:1, la expresión modificada, más ampliamente usada es (Bustamante *et al.*, 1998; Krug *et al.*, 1976):

$$\frac{\partial \ln x_3}{\partial (T^{-1} - T_{hm}^{-1})} = -\frac{\Delta_{\text{soln}} H^o}{2R} \quad (1.13)$$

El cambio aparente estándar de energía de Gibbs  $\Delta_{\text{soln}} G^o$ , para electrolitos 1:1, empleando el método de Krug *et al* (1976), se calcula de acuerdo a la ecuación (1.14) (Delgado *et al.*, 2010).

$$\Delta_{\text{soln}} G^o = -2RT_{hm} \times \text{Intercepto} \quad (1.14)$$

En donde el intercepto usado es el obtenido por el tratamiento de  $\ln X_3$  en función de  $1/T - 1/T_{hm}$ . Finalmente el cambio aparente estándar de la entropía para el proceso de solución ( $\Delta_{soln}S^o$ ) se obtiene a partir de los valores de  $\Delta_{soln}G^o$  y respectivamente, a partir de la ecuación (1.15).

$$\Delta_{soln}S^o = \frac{\Delta_{soln}H^o - \Delta_{soln}G^o}{T_{hm}} \quad (1.15)$$

Adicionalmente mediante las ecuaciones (1.16) y (1.17) se evalúa la contribución fraccional de los términos entálpico ( $H$ ) y entrópico ( $TS$ ) a la energía de Gibbs de solución, lo cual en principio puede aportar información sobre los fenómenos a nivel molecular (Perlovich *et al.*, 2003).

$$\zeta_H = \frac{|\Delta_{soln}H^o|}{|\Delta_{soln}H^o| + |T\Delta_{soln}S^o|} \quad (1.16)$$

$$\zeta_{TS} = \frac{|\Delta_{soln}S^o|}{|\Delta_{soln}H^o| + |T\Delta_{soln}S^o|} \quad (1.17)$$

## 1.5 Funciones termodinámicas de mezcla

Para el caso de soluciones no ideales el proceso de solución de un sólido puede ilustrarse como se indica en el siguiente esquema hipotético:



El esquema anterior está compuesto de forma general por dos etapas: la fusión del soluto y su posterior mezcla con el solvente, y por tanto se tienen las funciones,  $\Delta_{fus}H$  y

$\Delta_{fus}S$ , entalpía y entropía de fusión (asumiendo que estas propiedades no cambian con la temperatura), y  $\Delta_{mix}H$  y  $\Delta_{mix}S$ , entalpía y entropía de mezcla, respectivamente.

De acuerdo con lo indicado anteriormente, la entalpía y entropía de solución pueden ser expresadas como:

$$\Delta_{soln}H = \Delta_{fus}H + \Delta_{mix}H \quad (1.19)$$

$$\Delta_{soln}S = \Delta_{fus}S + \Delta_{mix}S \quad (1.20)$$

En las ecuaciones anteriores,  $\Delta_{mix}H$  y  $\Delta_{mix}S$  son los cambios de entalpía y la entropía debidos a la mezcla de las moléculas del soluto, considerando las correspondientes interacciones (Delgado *et al.*, 2011).

En cuanto a las funciones de exceso son la diferencia entre el valor de una propiedad termodinámica de solución y el valor de esa misma propiedad para una solución ideal, en las mismas condiciones de temperatura, presión y composición. En una solución ideal, todas las funciones de exceso son cero.

La energía Gibbs de exceso,  $G^E$  se define como (Prausnitz *et al.*, 2000; Marcus, 1977):

$$G^E = G_{soln,T,P,x}^o - G_{soln,T,P,x}^{id} \quad (1.21)$$

## 1.6 Solubilidad ideal y coeficiente de actividad

La solubilidad ideal de un soluto cristalino en un solvente líquido puede ser calculado mediante la siguiente ecuación (1.22):

$$\log x_3^{id} = -\frac{\Delta_{fus}H(T_{fus}-T)}{RT_{fus}T} + \left(\frac{\Delta C_p}{T}\right) \left[ \frac{(T_{fus}-T)}{T} + \ln\left(\frac{T}{T_{fus}}\right) \right] \quad (1.22)$$

En donde  $x_3^{id}$  es la solubilidad ideal expresada en fracción molar  $\Delta_{fus}H$  es la entalpía de fusión del soluto puro,  $T_{fus}$  es la temperatura de fusión en Kelvin, T es a temperatura absoluta de estudio, R es la constante de los gases ( $8,314J^{*}mol^{-1}*K^{-1}$ ), y  $\Delta C_p$  es la diferencia entre la capacidad calorífica molar de la forma cristalina y la de la hipotética forma líquida sobre-enfriado, a la temperatura de solución (Prausnitz *et al*, 2000). Por lo general se asume que ( $\Delta C_p$ ) puede aproximarse a la entropía de fusión.

Debido a que en muy pocos casos la solubilidad determinada experimentalmente coincide con la solubilidad ideal, es necesario ampliar la ecuación (1.22) para obtener valores más concordantes, introduciendo el término correspondiente a la actividad del soluto ( $a_3$ ):

$$a_3 = x_3 \gamma_3 \quad (1.23)$$

Donde  $x_3$  y  $\gamma_3$  son la concentración y el coeficiente de actividad del soluto en la solución, respectivamente.

El coeficiente de actividad del soluto 3 se puede obtener a partir de la ecuación (1.24):

$$\gamma_3 = \frac{x_3^{id}}{x_3} \quad (1.24)$$

De esta manera reemplazando la ecuación (1.22) en (1.25) se obtiene la siguiente ecuación:

$$-\log x_3 = -\log x_3^{id} + \log \gamma_3 = \frac{\Delta_{fus} H(T_{fus} - T)}{RT_{fus} T} - \left( \frac{\Delta C_p}{T} \right) \left[ \frac{(T_{fus} - T)}{T} + \ln \left( \frac{T}{T_{fus}} \right) \right] + \log \gamma_3 \quad (1.25)$$

Con lo cual se tiene que la solubilidad en varios solventes puede expresarse como la suma de dos términos: la solubilidad ideal y el logaritmo del coeficiente de actividad del soluto (Martin *et al.*, 1993).

Por lo anterior, la solubilidad acuosa de un soluto sólido es controlada por la solubilidad ideal del soluto cristalino y por la actividad termodinámica del soluto en agua, así:

$$\ln x_3 = \ln x_3^{id} - \ln \gamma_w \quad (1.26)$$

Donde,  $x_3$  es la solubilidad observada del compuesto,  $x_3^{id}$  es la solubilidad ideal y  $w$  es el coeficiente de actividad del soluto en medio acuoso (Chow *et al.*, 1995).

A partir de  $\gamma_3$  se puede inferir una estimación aproximada de las interacciones moleculares soluto-solvente que se pueden expresar mediante la siguiente ecuación (1.27) (Brown, 1963):



$$\ln \gamma_3 = (e_{11} + e_{33} - 2e_{13}) \frac{V_3 \varphi_1^3}{RT} \quad (1.27)$$

En donde el subíndice 1 representa el solvente (para el presente proyecto, alcohol (1) y agua (2) para la mezcla de solventes;  $e_{11}$ ,  $e_{33}$  y  $e_{13}$ , representan las interacciones energéticas, solvente-solvente, soluto-soluto, solvente-soluto, respectivamente;  $V_3$  es el volumen molar del soluto líquido sobre-enfriado, y finalmente,  $\varphi_1$  es la fracción volumétrica del solvente. En una primera aproximación, para solubilidades relativamente bajas ( $x_3$ ) el término  $V_3 \varphi_1 / RT$  puede ser considerado como una constante, así,  $\ln \gamma_3$  depende únicamente de  $e_{11}$ ,  $e_{33}$  y  $e_{13}$  (Kristl *et al.*, 1995). Los términos  $e_{11}$  y  $e_{33}$ , son desfavorables para la solubilidad del fármaco y el término  $e_{13}$ , favorece la solubilidad del mismo. La contribución del término  $e_{33}$  puede ser considerado constante en todas las mezclas.

## 1.7 Compensación entálpica-entrópica

Según la literatura, la elaboración de gráficos  $\Delta_{soln}H^\circ$  vs  $\Delta_{soln}G^\circ$  a la temperatura media armónica, de acuerdo a los criterios de Krug y colaboradores, permite identificar los mecanismos de la acción cosolvente (Bustamante *et al.*, 1998; Tomlinson, 1983); pendientes con valores negativos indican que el proceso es conducido por la entropía y valores positivos por la entalpía (Delgado *et al.*, 2012).

Otra forma de determinar la compensación entálpica-entrópica, es graficando  $\Delta_{soln}H^\circ$  en función de  $\Delta_{soln}S^\circ$  estos gráficos, pueden presentar dos tendencias lineales; una ecuación lineal con pendientes menor a uno, corresponde a procesos de disolución conducidos por la entropía, mientras que aquellas con pendientes superiores a uno, corresponden a procesos conducidos por la entalpía (Delgado *et al.*, 2012; Rodríguez *et al.*, 2012).

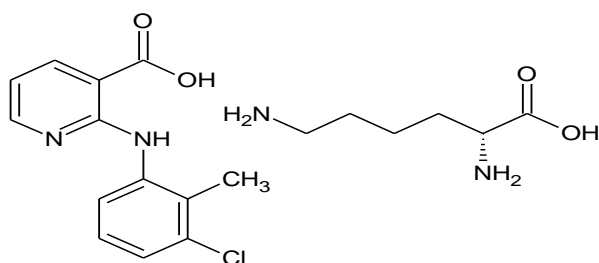
## 1.8 Características fisicoquímica del principio activo estudiado

**Nombre primario o nombre INCI:** Clonixinato de lisina

**Nombre químico:** ácido L-Lisin mono(2-((3-cloro-2-metilfenil)amino)-3-piridincarboxilato,

**Número CAS:** 55837-30-4

**Formula estructural:**



**Formula Empírica:**  $C_{13}H_{11}ClN_2O_2$ ,  $C_6H_{14}N_2O_2$

**Descripción Física:** Polvo casi blanco o blanco crema, Suave olor característico, Irritante.

**Masa Molar:** 408,88 g/mol

**Solubilidad:** Soluble en agua y en soluciones alcalinas diluidas, moderadamente soluble en metanol, poco soluble en etanol. Prácticamente insoluble en tolueno, en cloroformo y en acetona.

**Punto de fusión:** 205 – 210°C

**Punto de inflamación:** 201,9 °C

**Entalpia de vaporización:** 69,85 kJ/mol

**pH** (solución al 1%): 7,3 – 7,6

**Coefficiente de reparto (Log P):** 5,09

**Coefficiente de distribución (Log D):** 1,97 (pH 7,4) y 2,75 (pH 5,5)

## **2. Objetivos**

### **2.1 Objetivo General**

Estudiar termodinámicamente el proceso de disolución de Clonixinato de Lisina, en mezclas cosolventes etanol + agua a 5 temperaturas diferentes (293,15, 298,15, 303,15, 308,15 y 313,15K  $\pm$  0,05K), para obtener datos utilizables en preformulación de medicamentos, y que además puedan permitir el desafío de modelos empíricos usados en la predicción de esta propiedad.

### **2.2 Objetivos Específicos**

1. Determinar la solubilidad de Clonixinato de Lisina, en mezclas cosolventes etanol + agua a 5 temperaturas diferentes (293,15, 298,15, 303,15, 308,15 y 313,15K  $\pm$  0,05K).
2. Determinar las funciones termodinámicas aparentes correspondientes al proceso de disolución de Clonixinato de Lisina, en mezclas cosolventes etanol + agua.
3. Interpretar los resultados en términos de las posibles interacciones intermoleculares que puede presentarse entre el soluto en estudio y los medios utilizados.

## **3. Parte experimental**

### **3.1 Materiales**

Clonixinato de Lisina (L-lisinamono (2-((3-cloro-2-metilfenil) amino)-3-piridincarboxilato), CAS [55837-30-4]), agua destilada con conductividad  $< 2 \mu S cm^{-1}$ , Etanol Absoluto A.R., Merck, filtros Millipore  $0,45 \mu m$  de diámetro de poro Corp, Swinnex®-13, frascos de vidrio ámbar con tapa de polipropileno, jeringas plásticas, material de vidrio graduado y/o aforado.

### **3.2 Equipos**

Balanza analítica digital Ohaus Pioneer™ sensibilidad  $\pm 0,1$  mg, Balanza digital de platillo externo Ohaus Pioneer™ sensibilidad  $\pm 0,01$  g, agitador mecánico Wrist Action Burrel modelo 75, baño termostatado con agitación Julabo SW23, baño termostatizado de recirculación Thermo Scientific Neslab RTE Horno para secado y esterilización WTB Binder E28, densímetro digital Anton Paar DMA 45, Espectrofotómetro Biomate 3 Thermo Electron Corporation, Calorímetro DSC Mettler Toledo 823.

### **3.3 Metodología**

#### **3.3.1 Método de cuantificación utilizado**

El método que se utilizó para cuantificar la cantidad de fármaco disuelto en los solventes y mezclas cosolventes fue el balance de masa, que consiste en pesar una cantidad específica de la respectiva solución saturada y luego se evapora el solvente hasta masa constante. Este método ha sido empleado en otros trabajos similares por la solubilidad que muestra este tipo de fármacos en los solventes y mezclas cosolventes utilizados, (Delgado *et al.*, 2010; Almanza *et al.*, 2012). La principal ventaja de este método es que no requiere diluciones y por lo tanto disminuyen el grado de error.

#### **3.3.2 Preparación de las mezclas cosolventes**

Todas mezclas cosolventes etanol + agua se prepararon en cantidades de 50,000 g, en fracciones máscas de 0,100 a 0,900, variando entre 0,100, para estudiar nueve mezclas binarias y los dos solventes puros.

#### **3.3.3 Determinación de la solubilidad de ClonLis**

Se adicionó una cantidad conocida de ClonLis a un volumen determinado de la mezcla cosolvente (10g), contenida en frascos de vidrio ámbar con tapa de polipropileno, hasta presentar un exceso de fármaco no disuelto. Las muestras se sometieron a agitación mecánica durante 3 horas y posteriormente ubicadas en el baño termostatado a las temperaturas de estudio durante un tiempo de 7 días manteniendo una agitación de 100 rpm, y agitando manualmente la muestra varias veces al día, para garantizar el tiempo de equilibrio de saturación.

Finalmente se tomó un volumen de solución de cada una de las muestras y se filtro a través de membranas con diámetro de poro de  $0,45\ \mu m$ , para asegurar la ausencia de partículas sólidas, teniendo en cuenta que las jeringas y filtros sean termostatizados a una temperatura ligeramente superior para evitar la precipitación del fármaco. Luego de filtrar se colocaron en el horno de secado a  $50^{\circ}C$  hasta masa constante. Todos los experimentos de solubilidad se llevaron a cabo por triplicado.

### **3.3.4 Determinación de la densidad de las soluciones saturadas de ClonLis**

Con el fin de transformarlas fracciones molares de concentraciones en molaridad ( $mol\cdot l^{-1}$ ), la densidad de las soluciones saturadas se determinó con densímetro digital (DMA45AntonPaar) que permite determinar la densidad con cuatro cifras decimales. Las muestras fueron previamente filtradas antes de la realización de la lectura que se expresa en  $g\cdot ml^{-1}$ .

### **3.3.5 Tratamiento estadístico de los datos**

Cada valor de solubilidad se presenta como el resultado del promedio de mínimo tres determinaciones con su respectiva desviación estándar (Shoemaker y Garland, 1968). Dichos valores se utilizaron para realizar los gráficos respectivos que se ajustaron por el método de los mínimos cuadrados, aplicando a su vez métodos de propagación de incertidumbre (Bevington, 1969).

## **4. Resultados y discusiones**

### **4.1 Solubilidad experimental de ClonLis obtenida en mezclas cosolventes etanol + agua a 293,15, 298,15, 303,15, 308,15 y 315,15 K $\pm$ 0,05K**

La solubilidad experimental de ClonLis se presenta en las escalas de fracción molar ( $X$ ) y molaridad ( $C$ ); la primera tiene clara importancia en aplicaciones de termodinámica, debido a que expresa una relación directa entre el número de moles del soluto y del solvente, presentes en la muestra en equilibrio (Mora *et al.*, 2006). Para expresar la solubilidad en molaridad, se utilizó la densidad de las soluciones saturadas, las cuales se encuentran consignadas en las tablas del Anexo A, además de la composición de cada cosolvente con el fin de determinar la masa molar ponderada de estos. En las tablas del Anexo B, se consignan las masas molares de las mezclas cosolventes, así como las ecuaciones que fueron empleadas en la transformación de unidades para expresar la solubilidad en las escalas de concentración mencionadas.

Las tablas 4-1 y 4-2 muestran la solubilidad de ClonLis experimental estudiadas en las escalas de concentración anteriormente mencionadas. En todos los casos los coeficientes de variación porcentuales son menores al 2%.

Tabla 4-1. Solubilidad experimental de ClonLis en mezclas cosolventes etanol + agua expresada en fracción molar ( $10^2$ ) a diferentes temperaturas<sup>a</sup>.

$\mu_{EtOH}^b$	TEMPERATURA (K)				
	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
0,00	0,2694 (0,0002)	0,3863 (0,0004)	0,514 (0,004)	0,768 (0,001)	1,068 (0,013)
0,10	0,3471 (0,0009)	0,5471 (0,0002)	0,850 (0,000)	1,306 (0,001)	2,015 (0,011)
0,20	0,436 (0,005)	0,7510 (0,0004)	1,272 (0,001)	2,124 (0,001)	3,461 (0,021)
0,30	0,530 (0,003)	0,959 (0,003)	1,667 (0,002)	2,862 (0,023)	4,857 (0,051)
0,40	0,6459 (0,0003)	1,141 (0,001)	1,980 (0,001)	3,475 (0,020)	5,785 (0,051)
0,50	0,773 (0,003)	1,259 (0,001)	2,431 (0,002)	4,082 (0,022)	6,514 (0,030)
0,60	0,8854 (0,0013)	1,496 (0,001)	2,362 (0,002)	4,059 (0,003)	6,534 (0,069)
0,70	0,990 (0,009)	1,609 (0,001)	2,440 (0,001)	4,040 (0,002)	6,275 (0,050)
0,80	1,015 (0,014)	1,542 (0,002)	2,279 (0,003)	3,323 (0,005)	4,730 (0,032)
0,90	0,977 (0,003)	1,386 (0,001)	1,940 (0,001)	2,614 (0,016)	3,671 (0,035)
1,00	0,658 (0,005)	0,790 (0,001)	0,942 (0,001)	1,117 (0,002)	1,317 (0,012)
Ideal	0,2676	0,3246	0,3925	0,4732	0,5687

<sup>a</sup> Los valores en paréntesis son las desviaciones estándar.

<sup>b</sup>  $\mu_{EtOH}$  es la fracción másica de etanol en la mezcla cosolvente libre de soluto.



Tabla 4-2. Solubilidad experimental de ClonLis en mezclas cosolventes etanol + agua expresada en molaridad ( $\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$ ) ( $10^3$ ) a diferentes temperaturas<sup>a</sup>.

$\mu_{\text{EtOH}}^b$	TEMPERATURA (K)				
	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
0,00	0,1445 (0,0000)	0,2039 (0,0001)	0,2668 (0,0010)	0,3853 (0,0004)	0,515 (0,005)
0,10	0,1709 (0,0004)	0,2629 (0,0001)	0,3942 (0,0001)	0,5733 (0,0002)	0,818 (0,003)
0,20	0,1970 (0,0020)	0,3274 (0,0002)	0,5240 (0,0002)	0,8003 (0,0003)	1,150 (0,004)
0,30	0,2183 (0,0013)	0,3778 (0,0012)	0,6128 (0,0005)	0,941 (0,005)	1,357 (0,008)
0,40	0,2401 (0,0001)	0,4054 (0,0002)	0,6531 (0,0003)	1,011 (0,004)	1,424 (0,006)
0,50	0,2573 (0,0005)	0,4026 (0,0003)	0,7096 (0,0004)	1,054 (0,004)	1,436 (0,003)
0,60	0,2625 (0,0003)	0,4241 (0,0002)	0,6300 (0,0003)	0,9658 (0,0004)	1,341 (0,008)
0,70	0,2592 (0,0020)	0,4047 (0,0002)	0,5827 (0,0002)	0,8760 (0,0003)	1,205 (0,006)
0,80	0,233 (0,003)	0,3433 (0,0004)	0,4873 (0,0006)	0,6712 (0,0008)	0,890 (0,004)
0,90	0,1937 (0,0006)	0,2689 (0,0001)	0,3669 (0,0002)	0,4783 (0,0023)	0,641 (0,005)
1,00	0,1110 (0,0009)	0,1320 (0,0002)	0,1559 (0,0002)	0,1828 (0,0003)	0,213 (0,002)

<sup>a</sup> Los valores en paréntesis son las desviaciones estándar.

<sup>b</sup>  $\mu_{\text{EtOH}}$  es la fracción molar de etanol en la mezcla cosolvente libre de soluto.

Es importante tener en cuenta que este fármaco tiene un comportamiento de electrolitos, y por lo tanto, se disocia en solución acuosa interactuando con el solvente por interacciones ion-dipolo, así como por otras interacciones no covalentes, de esta manera, podría también actuar como un ácido de Lewis o base, a fin de establecer puentes de hidrógeno con los grupos aceptores de protones o de los donantes funcionales presentes en los disolventes (grupos-OH) (Martin *et al.*, 1993).

La figura 4-1 muestra el comportamiento de la solubilidad de ClonLis, en el sistema cosolvente etanol + agua a 293,15; 298,15; 303,15; 308,15 y 313,15K, se observa que la mayor solubilidad de ClonLis se obtuvo en la mezcla de 0,60 en la fracción másica de etanol a 313,15K, mientras que el valor más bajo se encontró en el agua pura a 293,15K. Sin embargo, a pesar que el ClonLis es un electrolito, su máxima solubilidad no se presenta en el medio con mayor constante dieléctrica (agua pura) si no en una mezcla cosolvente, evidenciando que las interacciones ion-dipolo, no son la únicas que contribuyen a la solubilidad de este fármaco, por lo cual es probable que además del ion-dipolo y puentes de hidrógeno, interacciones como las fuerzas de London entre grupos no polares, contribuyan de manera significativa en la solubilidad de ClonLis (Delgado *et al.*, 2010; Oss, 2006). De otro lado la estructuración del agua en las regiones apolares del fármaco, propendería a disminuir solubilidad, la cual a medida que se aumenta la proporción de etanol esta incrementa posiblemente a que el etanol desestructura el agua, promoviendo las interacciones agua-ClonLis, favoreciendo la solubilidad del soluto; sin embargo en mezclas ricas en etanol, la solubilidad del ClonLis, disminuye hasta el etanol puro, posiblemente, debido a la disminución de la constante dieléctrica del medio, alcanzando su valor más bajo en el etanol puro; este fenómeno ya había sido reportado para el propanolol clorhidrato en esta mezcla cosolvente (Delgado *et al.*, 2010). De manera similar, la solubilidad de ClonLis aumenta a medida que la temperatura también lo hace, en todas las mezclas cosolventes, lo que pone de manifiesto la dependencia de la solubilidad de estos fármacos con respecto a la misma; es importante recalcar que de acuerdo a la primera aproximación sobre la relación de constante dieléctrica y solubilidad, en principio esta última debería disminuir puesto que

la constante dieléctrica del medio disminuye al aumentar la temperatura (Levine, 2004; Atkins, 1985), si bien es claro que la solubilidad depende de otros factores adicionales.

También es importante anotar que si los valores son expresados en la escala de molaridad la máxima solubilidad es obtenida en la mezcla de fracción molar de 0,50 a 308,15 y 313,15K (figura 4-2). Esta aparente contradicción es solo una consecuencia de las definiciones de cada escala de concentración (Martin *et al.*, 1993). Comportamientos similares se han descrito para otros fármacos analgésicos (Almanza *et al.*, 2012; Jiménez *et al.*, 2006).

Figura 4-1. Solubilidad experimental de ClonLis en mezclas cosolventes etanol + agua expresada en fracción molar,  $\square$ , T = 313,15;  $\circ$ , T = 308,15;  $\blacktriangle$ , T = 303,15;  $\blacksquare$ , T = 298,15;  $\bullet$ , T = 293,15K.

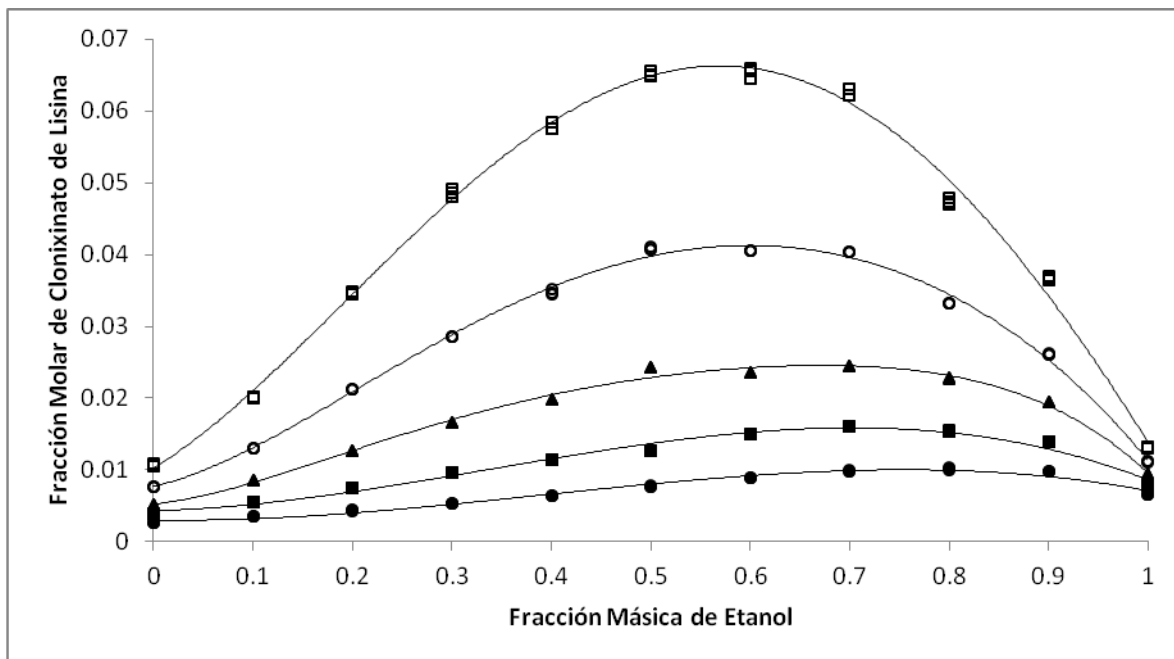
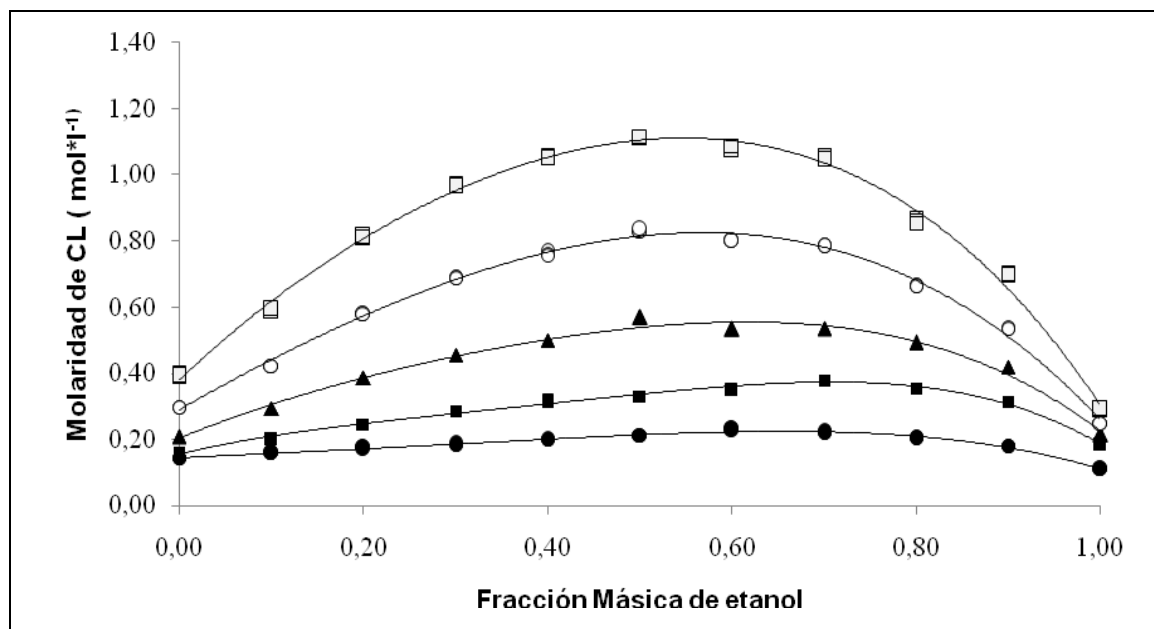


Figura 4-2. Solubilidad experimental de ClonLis en mezclas cosolventes etanol + agua expresada en molaridad ( $\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$ ),  $\square$ ,  $T = 313,15$ ;  $\circ$ ,  $T = 308,15$ ;  $\blacktriangle$ ,  $T = 303,15$ ;  $\blacksquare$ ,  $T = 298,15$ ;  $\bullet$ ,  $T = 293,15\text{K}$ .



De otra parte con los valores obtenidos en la fase sólida de entalpía de fusión  $\Delta_{fus}H$  y temperatura de fusión  $T_{fus}$  se realizaron los cálculos para obtener la solubilidad ideal de ClonLis. Los valores obtenidos promedios por calorimetría diferencial de barrido para  $\Delta_{fus}H$  y  $T_{fus}$  fueron de  $46,77\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  y  $492,3\text{K}$ , respectivamente (Anexo C, termogramas de la fase sólida después del equilibrio). Los valores de solubilidad ideal para el ClonLis también están presentados en la tabla 4-1. En todos los casos las solubilidades ideales fueron menores que las experimentales independientemente de las composiciones de las mezclas cosolventes.

## 4.2 Coeficientes de actividad del fármaco

La tabla 4-3 muestra los coeficientes de actividad  $\gamma_3$  de ClonLis, calculado como  $x_3^{-id}/x_3$  de los respectivos valores de solubilidad experimentales e ideales presentados en la tabla 4-1. Los coeficientes de actividad de ClonLis ( $\gamma_3$ ) comienzan a disminuir desde el agua pura hasta 0,80 en fracción másica de etanol a 293,15K debido que la solubilidad empieza a aumentar, pero a medida que la solubilidad empieza a disminuir los coeficientes de actividad aumentan. Sin embargo todos los coeficientes de actividad son menores a 1,00, lo que está indicando que la solubilidad ideal es menor a la experimental.

Como una aproximación cualitativa, el siguiente análisis puede ser hecho basado en las magnitudes y cantidades energéticas descritas en la ecuación (1.27). El término  $e_{11}$  es más alto en agua pura y etanol (Parámetro de solubilidad de Hildebrand para el agua  $\delta = 47,8 \text{ MPa}^{1/2}$  y  $\delta = 26,6 \text{ MPa}^{1/2}$  para el etanol (Martin et al., 1993; Barton, 1991) y es menor en mezclas cosolventes. En todos los casos  $\gamma_3$  es menor a 1,00 lo que se presentan desviaciones positivas con respecto a la idealidad, lo que implicaría que los valores de  $e_{11}$  en teoría son relativamente bajos en comparación con  $e_{13}$  los cuales serían altos. Es de anotar que los valores  $\gamma_3$  disminuyen a medida que aumenta la temperatura, excepto en etanol puro, donde aumentan a medida que la temperatura también lo hace.

Tabla 4-3. Coeficientes de actividad de ClonLis ( $\gamma_3$ ) en mezclas cosolventes etanol + agua a varias temperaturas<sup>a</sup>.

$\mu_{EtOH}^b$	TEMPERATURA (K)				
	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
0,00	0,9932 (0,0006)	0,8402 (0,0010)	0,7635 (0,0063)	0,6158 (0,0007)	0,5327 (0,0064)
0,10	0,7709 (0,0021)	0,5933 (0,0002)	0,4616 (0,0002)	0,3624 (0,0001)	0,2823 (0,0016)
0,20	0,6131 (0,0068)	0,4323 (0,0002)	0,3087 (0,0002)	0,2228 (0,0001)	0,1643 (0,0010)
0,30	0,5045 (0,0033)	0,3386 (0,0012)	0,2355 (0,0002)	0,1653 (0,0013)	0,1171 (0,0012)
0,40	0,4143 (0,0002)	0,2845 (0,0002)	0,1982 (0,0001)	0,1362 (0,0008)	0,0983 (0,0009)
0,50	0,3463 (0,0014)	0,2578 (0,0002)	0,1615 (0,0001)	0,1159 (0,0006)	0,0873 (0,0004)
0,60	0,3022 (0,0004)	0,2171 (0,0001)	0,1662 (0,0001)	0,1166 (0,0001)	0,0870 (0,0009)
0,70	0,2702 (0,0023)	0,2018 (0,0001)	0,1609 (0,0001)	0,1171 (0,0001)	0,0906 (0,0007)
0,80	0,2636 (0,0037)	0,2105 (0,0003)	0,1722 (0,0003)	0,1424 (0,0002)	0,1202 (0,0008)
0,90	0,2738 (0,0009)	0,2343 (0,0001)	0,2023 (0,0001)	0,1810 (0,0011)	0,1549 (0,0015)
1,00	0,4064 (0,0034)	0,4109 (0,0006)	0,4167 (0,0006)	0,4238 (0,0006)	0,4320 (0,0038)

<sup>a</sup>Los valores en paréntesis son las desviaciones estándar.

<sup>b</sup> $\mu_{EtOH}$  es la fracción másica de etanol en la mezcla cosolvente libre de soluto.

### **4.3 Funciones termodinámicas aparentes correspondientes al proceso de solución de ClonLis en mezclas cosolventes etanol + agua**

Las funciones termodinámicas estándar aparentes para el proceso de disolución de ClonLis, se determinó por el método de Krug *et al*, (1976) de acuerdo a las ecuaciones 1.13, 1.14 y 1.15 respectivamente. La temperatura armónica media calculada a partir de la ecuación 1.12, es 303,0K. Los valores de la pendiente y el intercepto con sus respectivas desviaciones estándar fueron calculados y aparecen consignados en el Anexo D. Las gráficas resultantes son lineales para ClonLis en todas las mezclas cosolventes, obteniéndose coeficientes de correlación muy cercanos a 1 (Anexo D) para regresión lineal de primer orden ( $y = ax + b$ ), las desviaciones estándar para los cambios estándares aparentes de la energía Gibbs y la entalpía de solución son proporcionales a las desviaciones de la solubilidad y de la pendiente  $a$ , la desviación estándar para el cambio estándar aparente de entropía de solución se calculó como raíz cuadrada de la suma de los cuadrados de las incertidumbres de la energía de Gibbs y entalpía respectivamente.

#### **4.3.1 Funciones termodinámicas para el proceso de solución de ClonLis en mezclas cosolventes etanol + agua**

En la tabla 4-4 se resumen las funciones estándar aparentes de solución para ClonLis, en todas las mezclas cosolventes etanol + agua, calculadas a partir de las graficas de Van't Hoff para ClonLis (Figuras 4-3, 4-4 y 4-5). Se ha encontrado que el cambio estándar aparente de energía de Gibbs de solución es positivo en todos los casos, como se esperaba puesto que fracción molar es siempre inferior a la unidad y, por consiguiente, su término logarítmico es negativo, y por lo tanto, la energía de Gibbs estándar será una cantidad positiva. Es de recordar que esta cantidad no refleja la espontaneidad del proceso.

La energía de Gibbs en función de la ecuación (1.8) depende directamente de la solubilidad a una temperatura determinada, por lo que a medida que la solubilidad aumenta la energía de Gibbs disminuye. Como se aprecia en el anexo D, tabla D-1; todas las pendientes son negativas debido a que la solubilidad aumenta con la temperatura, por lo tanto el cambio de entalpía estándar aparente de solución es positivo, indicando que el proceso es endotérmico, teniendo que la entropía es positiva en todos los casos, se analiza que el proceso es favorecido por la entropía.

Por lo otro lado, en la tabla 4-4 se muestra que la energía de Gibbs más baja corresponde a la mezcla de 0,70 en fracción másica de etanol a la temperatura armónica (303,0K). En cuanto a los valores de entalpía estándar aparente de solución, estos incrementa desde el agua pura hasta la mezcla cosolvente de 0,30 en fracción másica de etanol posiblemente debido a la desestructuración del agua por parte del etanol, y después disminuye hasta el etanol puro reflejando un aumento en las interacciones del sistema, posiblemente entre los componentes de la mezcla cosolvente ya que en estas mezclas la solubilidad del ClonLis se ve disminuida. De otro lado los valores de entropía estándar aparente de solución aumenta desde el agua pura hasta la mezcla cosolvente de 0,40 en fracción másica de etanol y después disminuyen alcanzando su valor más bajo de  $96,9 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$  en etanol puro, posiblemente como se ya se había mencionado por la desestructuración del agua en mezclas con composiciones de etanol menores a 0,40 en fracción másica. Los valores de entalpía y entropía obtenidos para ClonLis son mayores que los reportados en la literatura para otras sales orgánicas como el Propanol HCl (Delgado *et al.*, 2011).

Las contribuciones relativas de la entalpía ( $\zeta H$ ) y la entropía ( $\zeta TS$ ) hacia el proceso de solución se emplearon las ecuaciones (1.16) y (1.17) respectivamente.

El principal contribuyente a la energía de Gibbs estándar para el proceso de disolución de ClonLis es la entalpía (positivo) ( $\zeta H > 0,53$ ) en todos los casos, lo que indica el



predominio energético en los procesos de disolución. Es interesante notar que  $\zeta_H$  para el proceso ideal es mayor en comparación con los experimentales en todos los sistemas estudiados, excepto en etanol puro, que es similar en magnitud.

Tabla 4-4. Cantidades termodinámicas relativas al proceso de disolución de ClonLis en mezclas cosolventes etanol + agua, incluyendo el proceso ideal a 303,0K (valores entre paréntesis son las desviaciones estándar).

$\mu_{EtOH}^a$	$\Delta_{soln}G^\circ$ $kJ \cdot mol^{-1}$	$\Delta_{soln}H^\circ$ $kJ \cdot mol^{-1}$	$\Delta_{soln}S^\circ$ $J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$	$T\Delta_{soln}S^\circ$ $kJ \cdot mol^{-1}$	$\zeta_H^b$	$\zeta_{TS}^b$
0,00	26,35 (0,12)	105,0 (1,6)	259,7 (4,1)	78,7 (1,2)	0,572	0,428
0,10	24,06 (0,05)	133,9 (0,4)	362,6 (1,3)	109,9 (0,4)	0,549	0,451
0,20	22,07 (0,08)	158,2 (0,3)	449,3 (1,9)	136,1 (0,6)	0,538	0,462
0,30	20,72 (0,12)	168,6 (0,4)	488,2 (3,1)	147,9 (0,9)	0,533	0,467
0,40	19,80 (0,06)	167,9 (0,5)	488,8 (2,2)	148,1 (0,7)	0,531	0,469
0,50	19,03 (0,06)	166,1 (2,3)	485,6 (6,9)	147,1 (2,1)	0,530	0,470
0,60	18,75 (0,05)	152,5 (1,2)	441,4 (3,8)	133,7 (1,1)	0,533	0,467
0,70	18,58 (0,07)	140,8 (1,3)	403,4 (3,9)	122,2 (1,2)	0,535	0,465
0,80	19,14 (0,10)	117,5 (0,5)	324,5 (2,2)	98,3 (0,7)	0,544	0,456
0,90	19,95 (0,08)	100,2 (0,6)	264,8 (2,0)	80,2 (0,6)	0,555	0,445
1,00	23,53 (0,10)	52,9 (0,3)	96,9 (0,7)	29,4 (0,2)	0,643	0,357
Ideal	27,93	57,5	97,7	29,6	0,660	0,340

<sup>a</sup> $w_{EtOH}$  es la fracción de masa de etanol en las mezclas cosolventes libres de clonixinato de lisina.

<sup>b</sup> $\zeta_H$  y  $\zeta_{TS}$  son las contribuciones relativas de la entalpía y la entropía hacia la energía de Gibbs de la solución, Estos valores se calcularon por medio de ecuaciones (1.16) y (1.17), respectivamente..

Figura 4-3. Gráfico de Van't Hoff para la solubilidad experimental de ClonLis en algunas mezclas cosolventes etanol + agua,  $\diamond$  agua pura;  $\square$  0,10 fracción másica de etanol;  $\Delta$  0,20 fracción másica de etanol, y  $\circ$  0,30 fracción másica de etanol.

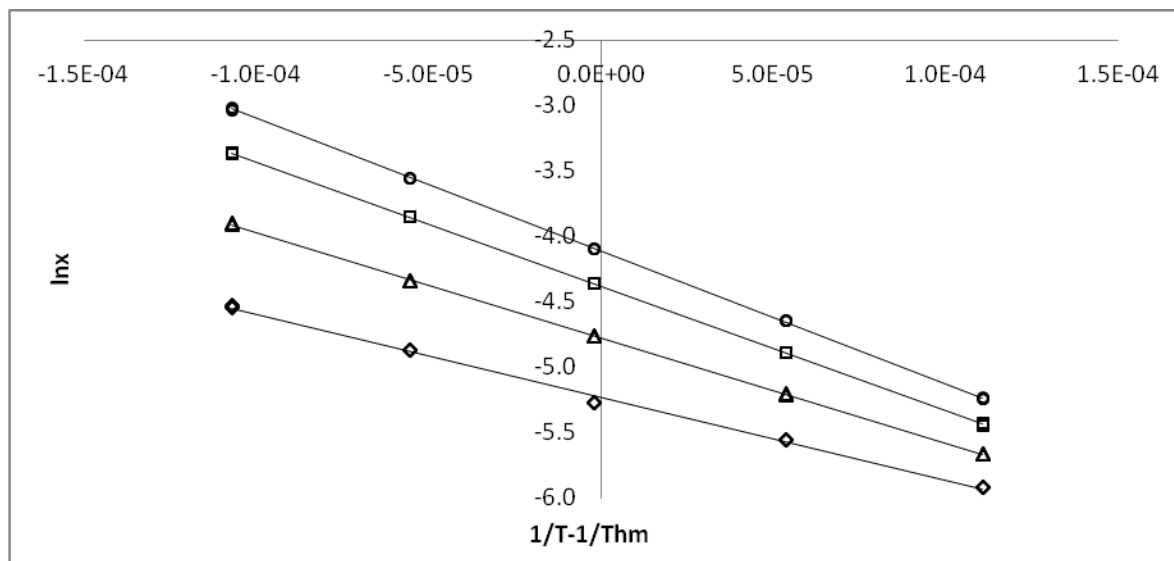


Figura 4-4. Gráfico de Van't Hoff para la solubilidad experimental de ClonLis en algunas mezclas cosolventes etanol + agua,  $\diamond$  0,40 fracción másica de etanol pura;  $\Delta$  0,50 fracción másica de etanol;  $\square$  0,60 fracción másica de etanol, y  $\circ$  0,70 fracción másica de etanol.

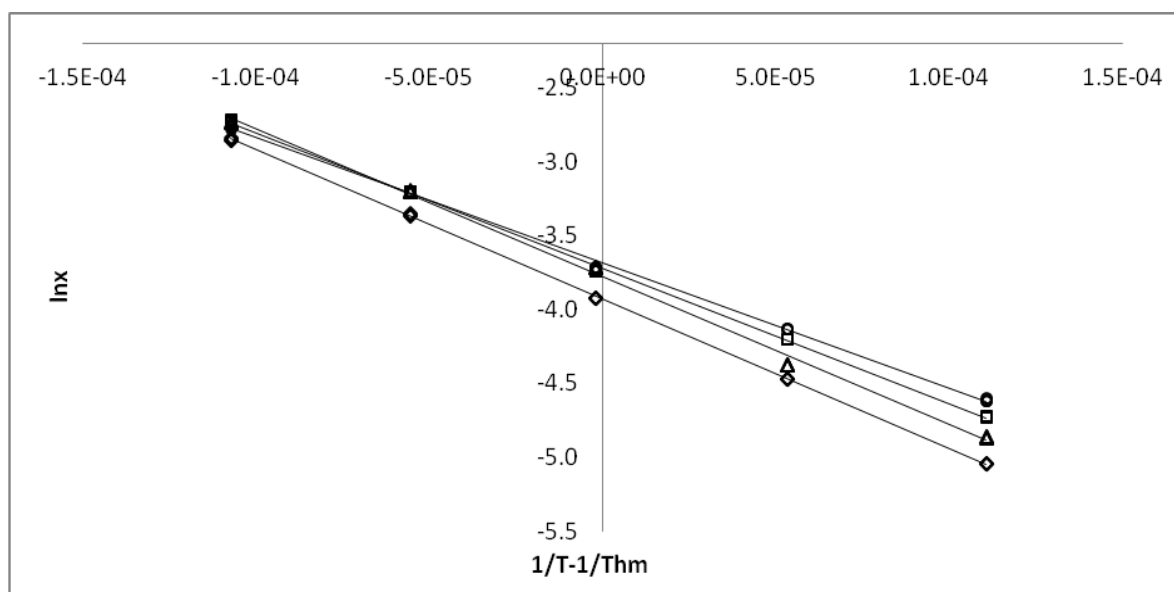
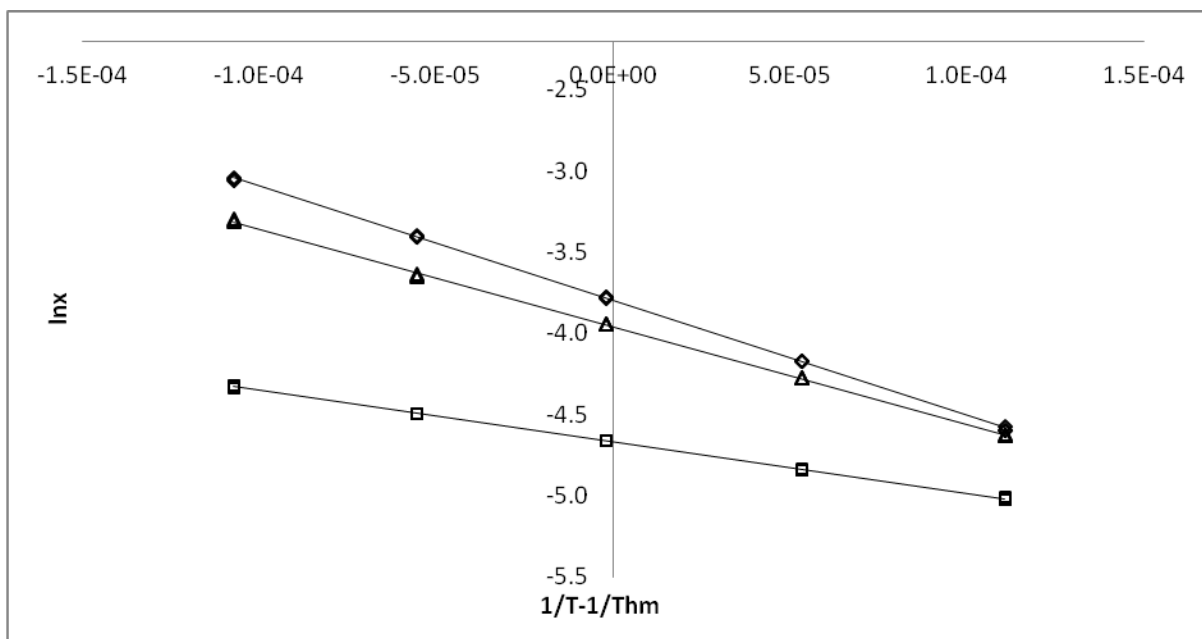


Figura 4-5. Gráfico de Van't Hoff para la solubilidad experimental de ClonLis en algunas mezclas cosolventes etanol + agua,  $\diamond$  0,80 fracción másica de etanol;  $\triangle$  0,90 fracción másica de etanol;  $\square$  etanol.



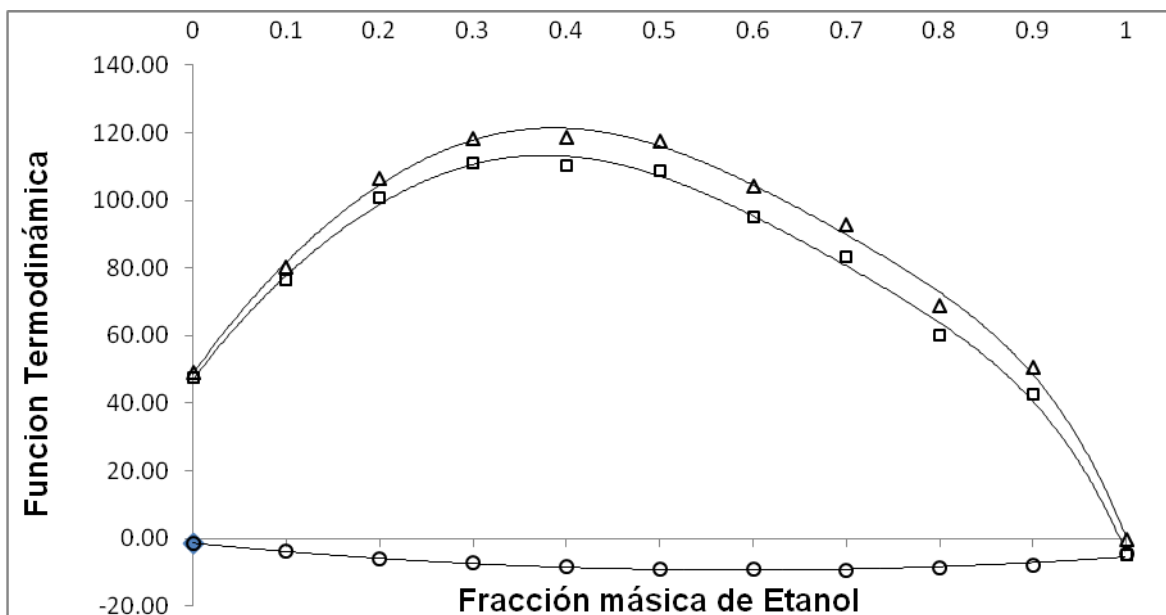
Para obtener las funciones termodinámicas de mezcla, se calcularon los valores hipotéticos de fusión a la temperatura armónica media, 303,0K. Sin embargo, en la presente investigación estos fueron reemplazados por los valores de  $\Delta_{soln}H^{\circ id}$  y  $\Delta_{soln}S^{\circ id}$  para el proceso de disolución ideal, como se ha hecho previamente en la literatura (Pacheco *et al.*, 2007; Jiménez y Martínez, 2006; Manrique y Martínez, 2007; Gantiva *et al.*, 2011; Martínez *et al.*, 2011).

La Figura 4-6 resume las cantidades termodinámicas de mezcla de ClonLis como líquido sobre-enfriado con todas las mezclas cosolventes. La energía Gibbs es negativa en todos los casos, porque las solubilidades experimentales son mayores que las solubilidades ideales a todas las temperaturas.

De acuerdo con la figura 4-6, los valores  $\Delta_{mix}G^\circ$  disminuyen a medida que aumenta la proporción de etanol en las mezclas hasta la mezcla de cosolvente de 0,70 en fracción másica de etanol y luego aumentan ligeramente, mientras que los valores  $\Delta_{mix}H$  y  $\Delta_{mix}S$  aumentan de manera no linealmente desde el agua pura hasta la mezcla de 0,40 en fracción másica de etanol, donde los mayores valores son obtenidos y luego disminuyen alcanzando los valores más bajos en etanol puro.

Ha sido ampliamente reportado que la variación neta en los valores de  $\Delta_{mix}H^\circ$  resultan de la contribución de varias clases de interacciones. Así, la entalpía de formación de la cavidad en la mezcla cosolvente (requerida para la acomodación para el soluto) es endotérmica porque la energía debe ser suministrada en contra de las fuerzas de energía cohesivas de los disolventes. Este proceso disminuye la solubilidad, lo que está en concordancia con la discusión de  $e_{11}$  y los parámetros de solubilidad de agua y etanol hecho con anterioridad. De otra parte, la entalpía de la interacción solvente-soluto (que corresponde a la energía  $e_{13}$ ) es exotérmica y resulta principalmente de interacciones de tipo de Van Der Waals, ácido-base de Lewis y también en el caso de ClonLis a interacciones fuertes ion-dipolo. La estructuración de moléculas de agua alrededor de los grupos no polares del soluto (hidratación hidrofóbica) contribuye a la disminución de  $\Delta_{mix}H^\circ$  a valores menores o incluso negativos en mezclas rica en agua, sin embargo, este hecho no es observado con este fármaco electrolito en este sistema cosolvente.

Figura 4-6. Cantidades termodinámicas de la mezcla de ClonLis en etanol+ agua a 303,0K como función de la composición de la mezcla de cosolventes, ( $\square$ ):  $\Delta_{mix}H^\circ$ ; ( $\Delta$ ):  $T\Delta_{mix}S^\circ$ ; ( $\circ$ ):  $\Delta_{mix}G^\circ$ .



La energía de formación de cavidad debe disminuir al incrementar la proporción de etanol puesto que la polaridad de la mezcla disminuye. Este efecto es bien observado para ClonLis en mezclas ricas en etanol ( $W_{EtOH} > 0,40$ ), donde  $\Delta_{mix}H^\circ$  disminuye cuando la proporción de cosolvente se incrementa. Acorde a la literatura (Romero *et al.*, 1996), en la porción inicial de la curva de solubilidad los enlaces de hidrogeno del fármaco pueden incrementarse con la concentración de etanol en la mezcla cosolvente, como también ocurre con fármacos analgésicos no electrolitos naproxeno, ketoprofeno e indometacina (Pacheco y Martinez. 2007; Gantiva *et al.*, 2010; Martinez *et al.*, 2011) en el mismo sistema cosolvente. Sin embargo, a mayores proporciones de cosolvente, esta interacción puede ser saturada, convirtiéndose en una contribución constante. De otra parte, los efectos no específicos y de la cavidad no son saturados y varían con la proporción cosolvente en las mezclas. De la figura 4-6 es claro que para ClonLis, los valores de  $\Delta_{mix}H^\circ$  también disminuyen como la proporción de etanol en la mezcla, como ya se había dicho.

### 4.3.2 Funciones termodinámicas de transferencia de ClonLis entre medios de diferentes polaridades

Con el fin de comprobar el efecto de la composición de la mezcla cosolvente sobre las funciones termodinámicas que conducen el proceso de disolución, en la tabla 4-5, se resumen las funciones termodinámicas de transferencia de ClonLis desde los disolventes más polares hasta los menos polares. Estas funciones se calcularon como la diferencia entre la cantidad termodinámica de solución del fármaco en la mezcla cosolvente más polar y la mezcla cosolvente de menor polaridad.

Si se considera la adición de etanol al agua (es decir, la mezcla solvente comienza a ser menos polar cuando la proporción de etanol incrementa), como se ha hecho anteriormente (Delgado *et al.*, 2010), ocurre lo siguiente: a partir del agua pura hasta 0,30 en fracción másica en agua ( $\Delta_{A \rightarrow B}G^\circ < 0$ ,  $\Delta_{A \rightarrow B}H^\circ > 0$ , y  $\Delta_{A \rightarrow B}S^\circ > 0$ ) el proceso de solubilidad es conducido por la entropía, mientras que, desde esta composición hasta 0,40 en fracción másica de etanol ( $\Delta_{A \rightarrow B}G^\circ < 0$ ,  $\Delta_{A \rightarrow B}H^\circ < 0$ , y  $\Delta_{A \rightarrow B}S^\circ > 0$ ) el proceso de disolución es conducido a la vez por la entalpía y entropía. Desde composiciones de 0,40 hasta 0,70 en fracción de másica de etanol ( $\Delta_{A \rightarrow B}G^\circ < 0$ ,  $\Delta_{A \rightarrow B}H^\circ < 0$ , y  $\Delta_{A \rightarrow B}S^\circ < 0$ ) el proceso es conducido por la entalpía. Por último, desde la composición de 0,70 en fracción de másica de etanol hasta el etanol puro ( $\Delta_{A \rightarrow B}G^\circ > 0$ ,  $\Delta_{A \rightarrow B}H^\circ < 0$ , y  $\Delta_{A \rightarrow B}S^\circ < 0$ ), el proceso es dirigido por la entropía. Estos resultados podrían ser interpretados como el resultado de la pérdida de agua estructurada en torno a los grupos no polares del fármaco debido a la adición de cosolvente en mezclas ricas en etanol.

Tabla 4-5. Funciones termodinámicas de transferencia de ClonLis desde los solventes menos polares hasta los más polares en mezclas etanol + agua a 303,0K.

$\mu_{EtOH}$		$\Delta_{A \rightarrow B} G^\circ$ $kJ \cdot mol^{-1}$	$\Delta_{A \rightarrow B} H^\circ$ $kJ \cdot mol^{-1}$	$\Delta_{A \rightarrow B} S^\circ$ $J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$	$T \Delta_{A \rightarrow B} S^\circ$ $kJ \cdot mol^{-1}$	$\zeta_H^c$	$\zeta_{TS}^c$
A	B						
0,00	0,10	-2,29 (0,04)	28,9 (1,6)	103 (4)	31,2 (1,2)	0,481	0,519
0,10	0,20	-1,990 (0,011)	24,3 (0,5)	86,7 (1,4)	26,3 (0,4)	0,480	0,520
0,20	0,30	-1,357 (0,011)	10,5 (0,5)	39,0 (1,4)	11,8 (0,4)	0,470	0,530
0,30	0,40	-0,92 (0,14)	-0,7 (0,7)	1,0 (4,0)	0,2 (1,2)	0,814	0,186
0,40	0,50	-0,77 (0,06)	-1,8 (2,4)	-3,3 (7,1)	-1,0 (2,2)	0,640	0,360
0,50	0,60	-0,28 (0,06)	-13,7 (2,6)	-44,1 (7,8)	-13,4 (2,4)	0,505	0,495
0,60	0,70	-0,17 (0,04)	-11,7 (1,8)	-38,0 (5,2)	-11,5 (1,6)	0,504	0,496
0,70	0,80	0,57 (0,03)	-23,3 (1,4)	-78,7 (4,0)	-23,8 (1,2)	0,494	0,506
0,80	0,90	0,807 (0,019)	-17,4 (0,8)	-59,9 (2,2)	-18,2 (0,7)	0,489	0,511
0,90	1,00	3,583 (0,016)	-47,31 (0,7)	-168,0 (1,8)	-50,9 (0,5)	0,482	0,518

<sup>a</sup> $\mu_{EtOH}$  es la fracción de masa de etanol en las mezclas cosolventes libres de clonixinato de lisina.

<sup>c</sup> $\zeta_H$  y  $\zeta_{TS}$  son las contribuciones relativas de la entalpía y la entropía hacia la energía de Gibbs de la solución, Estos valores se calcularon por medio de las ecuaciones (1.16) y (1.17), respectivamente.

### 4.3.3 Compensación entálpica–entrópica de solución de ClonLis en mezclas cosolventes etanol + agua

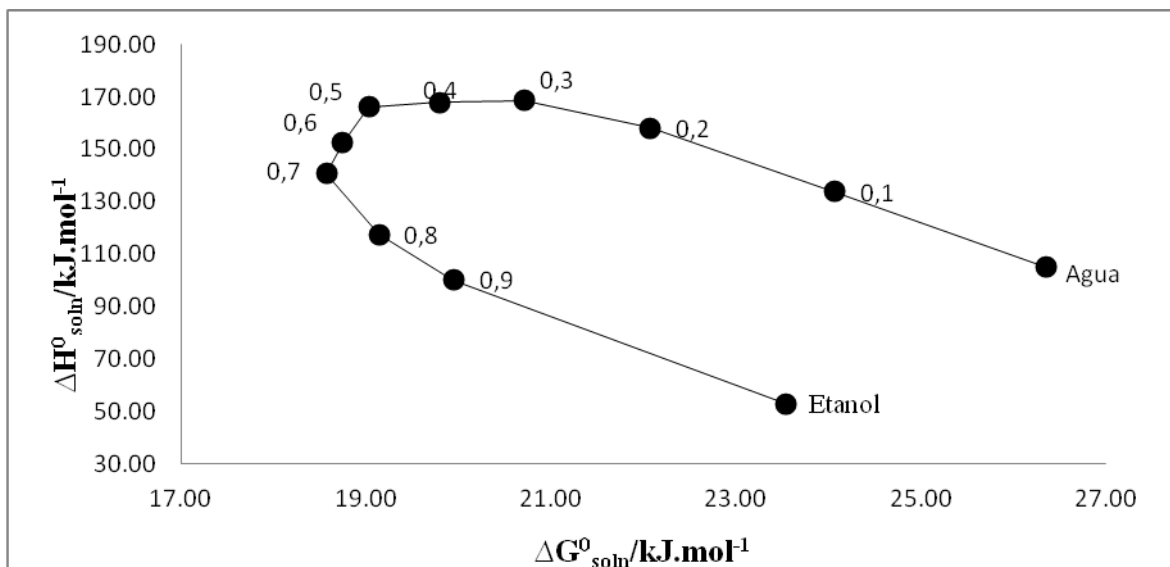
Según la literatura, la elaboración de gráficos de la  $\Delta_{soln}H^\circ$  en función de la  $\Delta_{soln}G^\circ$  a la temperatura media armónica nos permite identificar mecanismos de la acción cosolvente (Bustamante *et al.*, 1998; Tomlinson, 1983).

En la figura 4-7, mediante el análisis de compensación entálpica-entrópica,  $\Delta_{soln}H^\circ$  vs  $\Delta_{soln}G^\circ$  para el proceso de disolución, se obtiene una relación no lineal, con pendiente negativa a partir desde el agua pura hasta 0,30 en fracción másica de etanol conducido por la entropía y dos regiones en donde el proceso es conducido por la entalpía (pendiente positiva), la primera región va desde 0,30 hasta 0,50 fracción másica de etanol y la segunda desde 0,50 hasta 0,70 fracción másica de etanol. Por último desde 0,70 en fracción másica de etanol hasta etanol puro donde se obtiene una pendiente negativa conducido por la entropía.

En consecuencia, el proceso de disolución de ClonLis en las mezclas ricas en agua y ricas en etanol es conducido por la entropía, probablemente debido a la desestructuración del agua por el etanol alrededor de las zonas no polares del fármaco, mientras que, en las mezclas de composición media el proceso es conducido por la entalpía, probablemente debido al aumento de solvatación de ClonLis por las moléculas del cosolvente. Este resultado es también diferente con respecto al reportado para propranolol HCl, en las mismas mezclas, donde la pendiente negativa fue obtenida desde etanol hasta la mezcla  $w_{EtOH} = 0,80$  y positiva desde 0,10 hasta 0,60 en fracción másica de etanol (Delgado *et al.*, 2011).

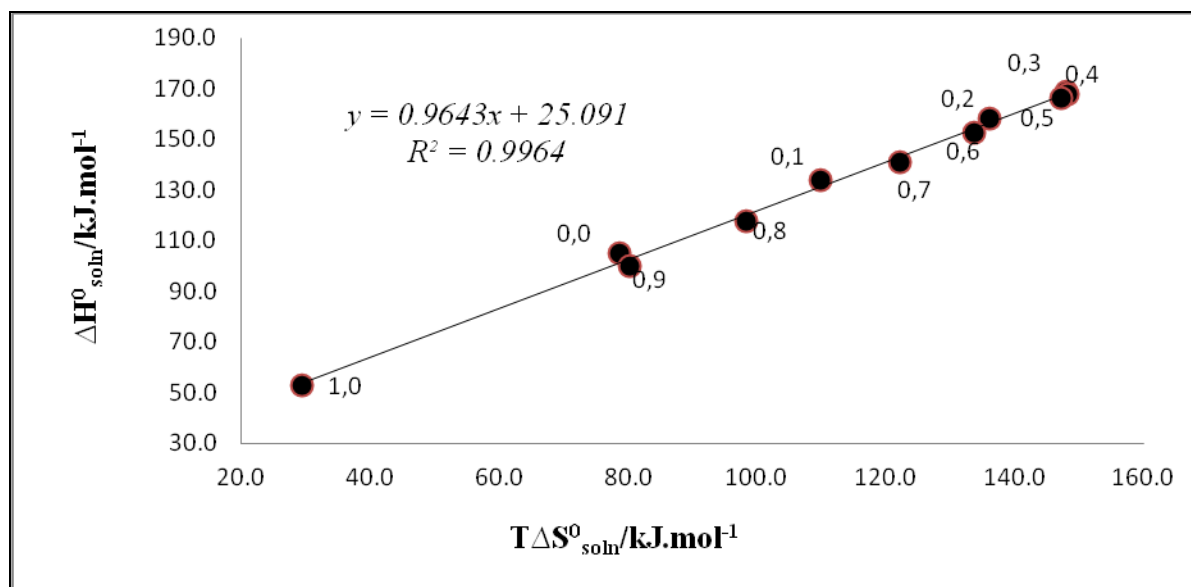


Figura 4-7. Gráfico compensación entálpica-entrópica,  $\Delta_{soln}H^\circ$  vs  $\Delta_{soln}G^\circ$  para el proceso de solución de ClonLis en mezclas cosolventes etanol + agua a 303,0K.



Por otro lado, de acuerdo con la literatura ( Gantiva *et al.*, 2010; Holguín *et al.*, 2012), otro interesante gráfico de compensación es obtenido graficando  $\Delta_{soln}H^\circ$  como una función de  $T\Delta_{soln}S^\circ$ . Normalmente son obtenidas dos líneas conforme a la composición de la mezclas, y de esta manera, las ecuaciones lineales con pendientes menores a 1,00 corresponden a los procesos de disolución conducida por la de entropía, mientras aquellas con pendientes mayores a 1,00 corresponden al proceso conducido por entalpía. Sin embargo, la figura 4-8 muestra que sólo una ecuación lineal es obtenida para ClonLis como sigue:  $\Delta_{soln}H^\circ = 0,964 (0,019) \times T\Delta_{soln}S^\circ + 25,1 (2,30)$ , con el  $r^2$  ajustado: 0,996 y error típico: 2,32. Este resultado parece indicar una compensación lineal y por lo tanto, el mismo mecanismo hacia el proceso de disolución del fármaco, a pesar de la composición de las mezclas, lo que claramente no es correcto, basado en las cantidades termodinámicas de transferencia (Tabla 4-5) y el gráfico  $\Delta_{soln}H^\circ$  vs  $\Delta_{soln}G^\circ$  (Fig. 4-7) ya analizados. Este punto, en relación a la aparente contradicción entre los tipos de eje de coordenadas empleado, ha sido anteriormente analizado en la literatura (Krug *et al.*, 1976; Khalifeh, 2000).

Figura 4-8. Grafica de compensación entalpía-entropía para el proceso de disolución de ClonLis en mezclas de cosolventes etanol + agua a 303,0K. Los puntos representan los valores obtenidos en cada fracción de masa de etanol en las mezclas de disolventes sin ClonLis.



## 5. Conclusiones y recomendaciones

### 5.1 Conclusiones

De acuerdo a los datos de la solubilidad experimental de ClonLis en las mezclas cosolventes etanol + agua a las 5 temperaturas de estudio (293,15, 298,15, 303,15, 308,15 y 313,15, con la temperatura armónica de 303,0K), y después del debido tratamiento de datos para el cálculo de las funciones termodinámicas estándares aparentes de solución del fármaco en mención, se puede llegar a las siguientes conclusiones:

La mayor solubilidad de ClonLis se obtuvo en la mezcla de 0,60 en la fracción de másica de etanol a 313,15K, mientras que el valor más bajo se encontró en el agua pura a 293,15K. A medida que la fracción másica de etanol aumenta en la mezcla cosolvente, la solubilidad de ClonLis, aumenta, ya que la constante dieléctrica del medio disminuye, alcanzando su valor más bajo en el etanol puro, lo que evidenciaría una posible desestructuración del agua alrededor de las partes hidrofóbicas del fármaco y además permitiendo una mayor solvatación por parte del etanol, aumentando la solubilidad del fármaco.

Los coeficientes de actividad de ClonLis ( $\gamma_3$ ) comienzan a disminuir desde el agua pura hasta 0,80 en fracción másica de etanol a 293,15K debido que la solubilidad empieza aumentar, pero a medida que la solubilidad empieza disminuir los coeficientes de actividad aumentan. Sin embargo, todos los coeficientes de actividad son menores a 1,00 lo que está indicando que la solubilidad ideal es menor a la experimental.

La energía de Gibbs de la solución es positiva en todos los casos como se esperaba puesto que fracción molar es siempre inferior a la unidad y, por consiguiente, su término logarítmico es negativo, y por lo tanto, la energía de Gibbs estándar será una cantidad positiva. Es de recordar que esta cantidad no refleja la espontaneidad del proceso.

El principal contribuyente a la energía de Gibbs estándar para el proceso de disolución es la entalpía (positivo) ( $\Delta H > 0$ , 53) en todos los casos, lo que indica el predominio energético en los procesos de disolución.

El cambio entálpico estándar aparente para el proceso de disolución, en todos los casos es positivo indicando que el proceso es endotérmico para ClonLis. El término  $T\Delta_{soln}S^\circ$  es positivo en todas las mezclas cosolventes, indicando el favorecimiento entrópico al proceso de solución de este fármaco.

Las contribuciones de disolución ideal (en relación con el proceso de fusión del soluto), a la entalpía y la entropía de la disolución de ClonLis, es decir,  $\Delta_{soln}H^{\sigma id}$  y  $\Delta_{soln}S^{\sigma id}$ , son positivos. La contribución del proceso de mezcla hacia la disolución total es casi proporcional, es decir,  $\Delta_{mix}H^\circ$  y  $T\Delta_{mix}S^\circ$  son positivas y de magnitud similar, excepto en etanol puro.

En los gráficos de compensación entálpica-entrópica,  $\Delta_{soln}H^\circ$  vs  $\Delta_{soln}G^\circ$  para el proceso de disolución, se obtiene un relación no lineal, con pendiente negativa a partir desde el agua pura hasta 0,30 en fracción másica de etanol conducido por la entropía y dos regiones en donde el proceso es conducido por la entalpía (pendiente positiva), la primera región va desde 0,30 hasta 0,50 fracción másica de etanol y la segunda desde 0,50 hasta 0,70 fracción másica de etanol. Por último desde 0,70 en fracción másica de etanol hasta etanol puro donde se obtiene una pendiente negativa conducido por la entropía. En consecuencia, el proceso de solución de ClonLis en las mezclas ricas en agua y ricas en etanol es conducido por la entropía, probablemente debido a la desestructuración del agua por el etanol alrededor de las zonas no polares del fármaco, mientras que, en las mezclas de composición media el proceso es conducido por la entalpía, probablemente debido al aumento de solvatación de ClonLis por las moléculas del cosolvente.

## 5.2 Recomendaciones

En este trabajo se presentaron las funciones termodinámicas de solución, calculadas a partir de los datos de solubilidad experimental en función la temperatura, mediante el método de Krug *et al.*, (1976), el cual hace una modificación a las graficas de Van't Hoff, introduciendo el término de temperatura armónica

Determinar la solubilidad de ClonLis en las mezclas de estudio, considerando temperaturas menores y mayores a las trabajadas en este estudio, con el fin de establecer predicciones de la solubilidad con la variación de la temperatura.

Determinar la entalpia de solución por métodos calorimétricos y de esa manera comparar los resultados obtenidos a través del tratamiento de Van't Hoff con las medidas calorimétricas.

Realizar un estudio termodinámico en un sistema ternario de los mismos solventes estudiados con el fin de ampliar la información fisicoquímica de este fármaco en solución.

Se recomienda realizar estudios posteriores en solventes acuosos y orgánicos en composiciones diferentes a las estudiadas con el fin de complementar la información fisicoquímica de este fármaco y contribuir al desarrollo de productos farmacéuticos.

## A. Anexo: Densidades de las soluciones saturadas

Densidades experimentales ( $\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ ) de las soluciones de ClonLis en mezclas cosolventes etanol + agua a diferentes temperaturas.

Tabla A-1. Densidades de las soluciones saturadas.

<i>Densidades</i>	<i>TEMPERATURAS(K)</i>					
$\% p/p_{\text{EtOH}}$	$X_{\text{EtOH}}$	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
0	0,0000	1,0225	1,0307	1,0390	1,0540	1,0710
10	0,0417	1,0110	1,0242	1,0429	1,0657	1,0981
20	0,0891	1,0024	1,0214	1,0489	1,0838	1,1282
30	0,1436	0,9917	1,0148	1,0475	1,0887	1,1406
40	0,2068	0,9780	1,0023	1,0369	1,0827	1,1345
50	0,2812	0,9612	0,9825	1,0278	1,0720	1,1209
60	0,3698	0,9415	0,9664	0,9968	1,0429	1,0929
70	0,4772	0,9197	0,9428	0,9699	1,0115	1,0580
80	0,6101	0,8927	0,9103	0,9331	0,9604	0,9931
90	0,7788	0,8614	0,8728	0,8890	0,9059	0,9321
100	1,0000	0,8165	0,8174	0,8189	0,8203	0,8230

## B. Anexo: Masas molares de las mezclas cosolventes empleadas

Para la determinación de la masa molar de las mezclas cosolventes Etanol + Agua, se tuvo en cuenta la composición de cada una de estas y se determinó la contribución de cada componente multiplicando la fracción molar del componente por su masa molar como se indica a continuación:

$$M_{Mix} = \sum_{i=1}^n M_i X_i$$

En donde  $M_i$  es la masa molar de cada uno de los componentes de la mezcla cosolvente y  $X_i$  corresponde a su fracción molar y  $M_{Mix}$  es la masa molar resultante para cada sistema solvente, A continuación en la tabla B-1, se indica la masa molar de los solventes puros y de las mezclas cosolventes.



Tabla B-1. Masa molar ( $M$ ) ( $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) de las mezclas cosolventes etanol + agua.

<i>Densidades</i>	<i>TEMPERATURAS(K)</i>					
$\% p/p_{\text{EtOH}}$	$X_{\text{EtOH}}$	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
0	0,0000	1,0225	1,0307	1,0390	1,0540	1,0710
10	0,0417	1,0110	1,0242	1,0429	1,0657	1,0981
20	0,0891	1,0024	1,0214	1,0489	1,0838	1,1282
30	0,1436	0,9917	1,0148	1,0475	1,0887	1,1406
40	0,2068	0,9780	1,0023	1,0369	1,0827	1,1345
50	0,2812	0,9612	0,9825	1,0278	1,0720	1,1209
60	0,3698	0,9415	0,9664	0,9968	1,0429	1,0929
70	0,4772	0,9197	0,9428	0,9699	1,0115	1,0580
80	0,6101	0,8927	0,9103	0,9331	0,9604	0,9931
90	0,7788	0,8614	0,8728	0,8890	0,9059	0,9321
100	1,0000	0,8165	0,8174	0,8189	0,8203	0,8230

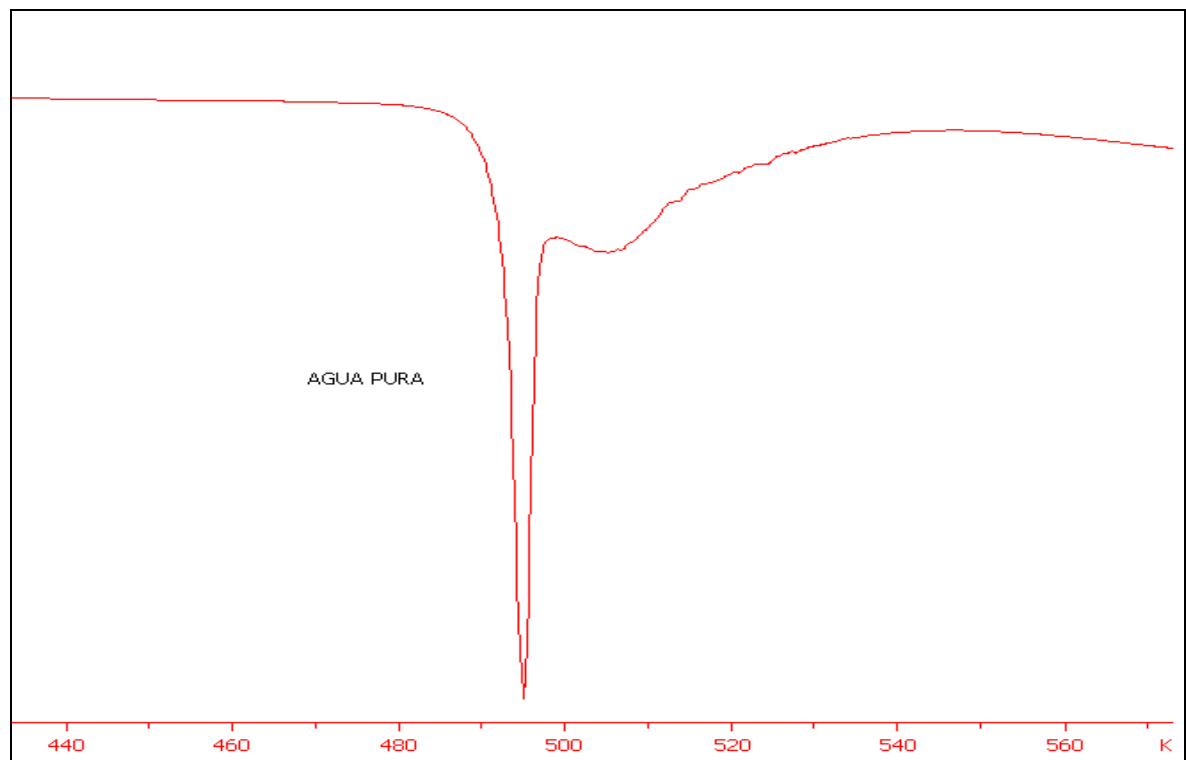
$\mu_{\text{EtOH}}$  es la fracción másica de etanol en la mezcla cosolvente libre de soluto

## C. Anexo: Termograma de la fase solida después del equilibrio

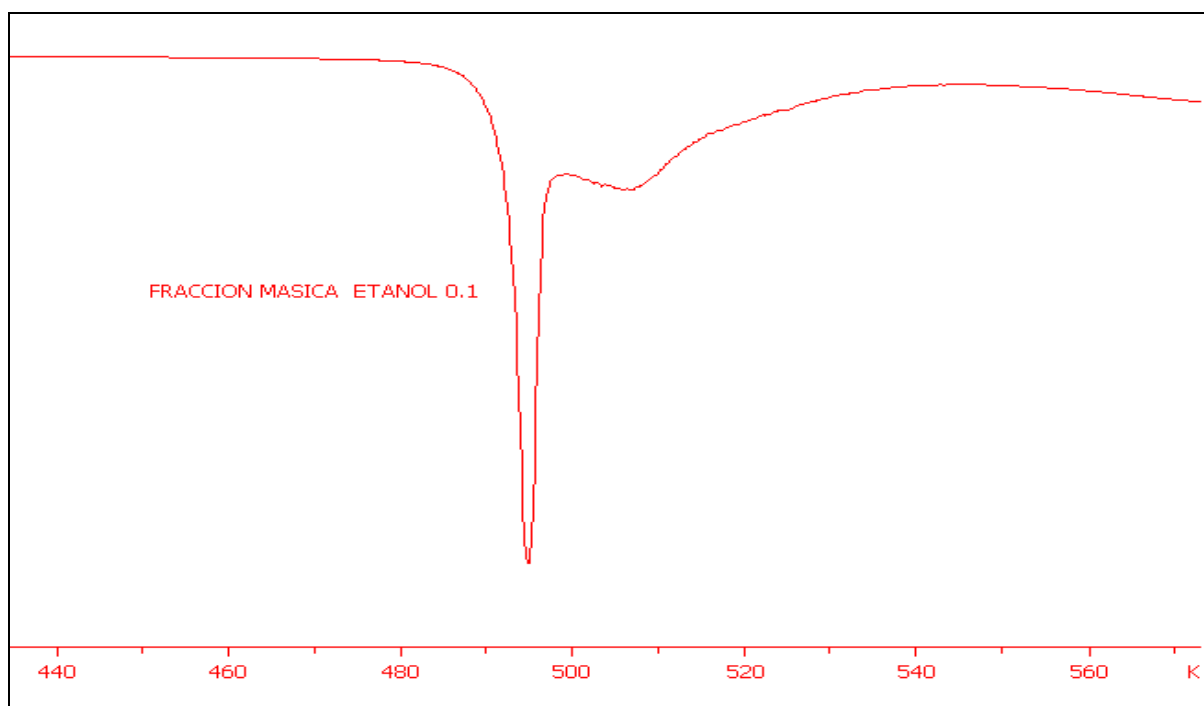
Tabla C-1. Valores de entalpia de fusión ( $\Delta_{fus}H$  ( $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) y temperatura de fusión ( $T_{fus}$ )( $K$ -onset) obtenidos del análisis de la fase sólida después del equilibrio a 298,15K.

$\mu_{EtOH}$	PESO DE MUESTRA(mg)	$\Delta_{fus}H(\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$	$T_{fus}(K)$
0,00	3,27	47,89	491,87
0,10	3,28	46,77	491,71
0,20	3,85	45,74	492,35
0,30	3,50	45,89	492,54
0,40	4,20	46,78	492,43
0,50	3,45	47,89	491,85
0,60	3,80	45,89	492,45
0,70	3,60	47,65	491,71
0,80	3,50	46,34	492,67
0,90	3,27	46,76	492,78
1,00	3,36	46,89	492,91

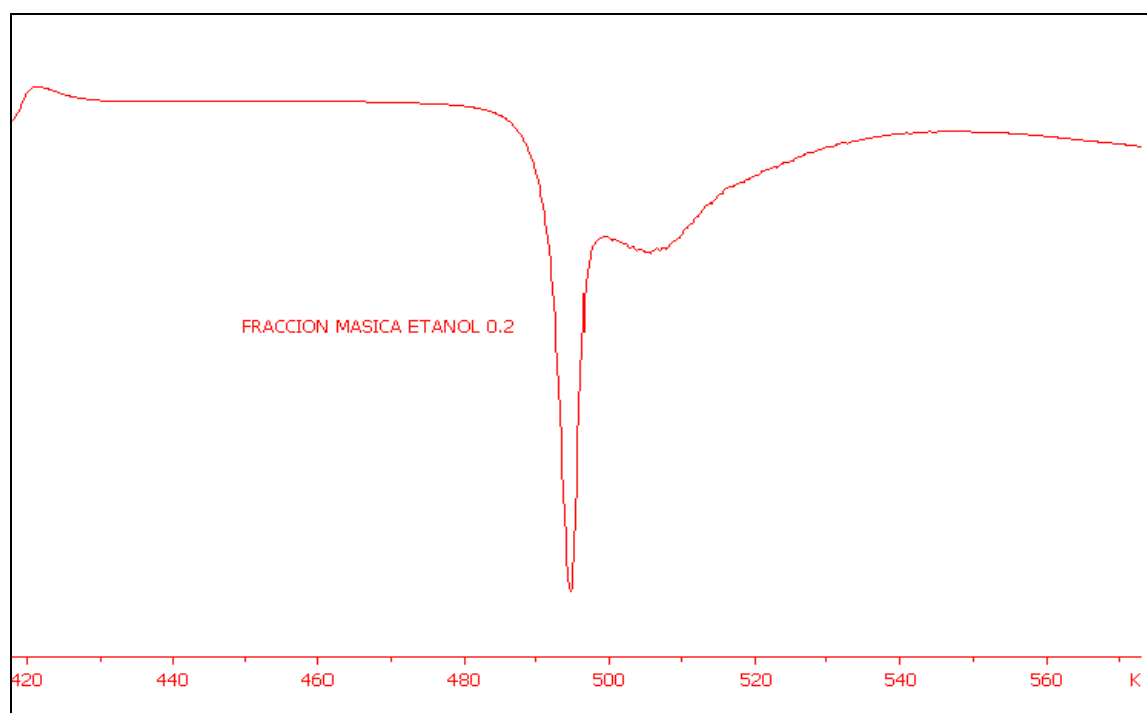
**Figura C-1. Termograma por calorimetría diferencial de barrido de la fase sólida después del equilibrio, Agua pura.**



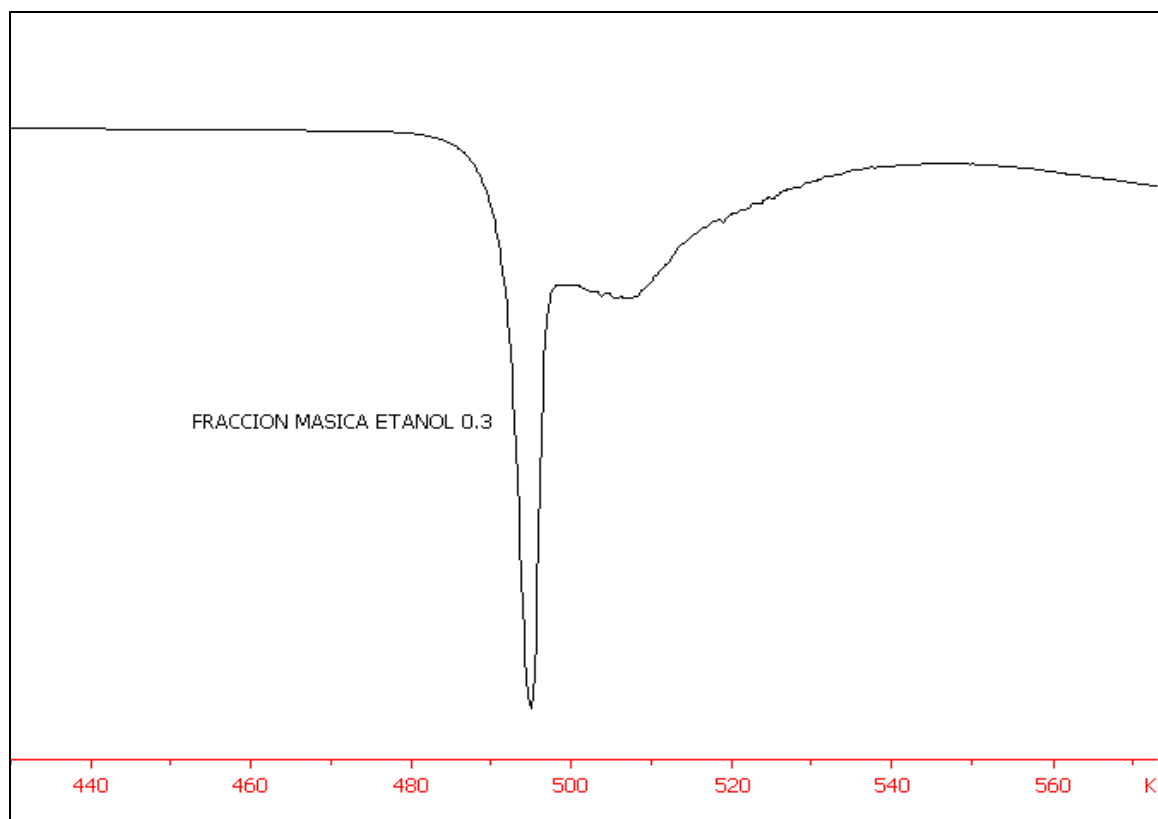
**Figura C-2. Termograma por calorimetría diferencial de barrido de la fase sólida después del equilibrio, Fracción másica etanol 0,10.**



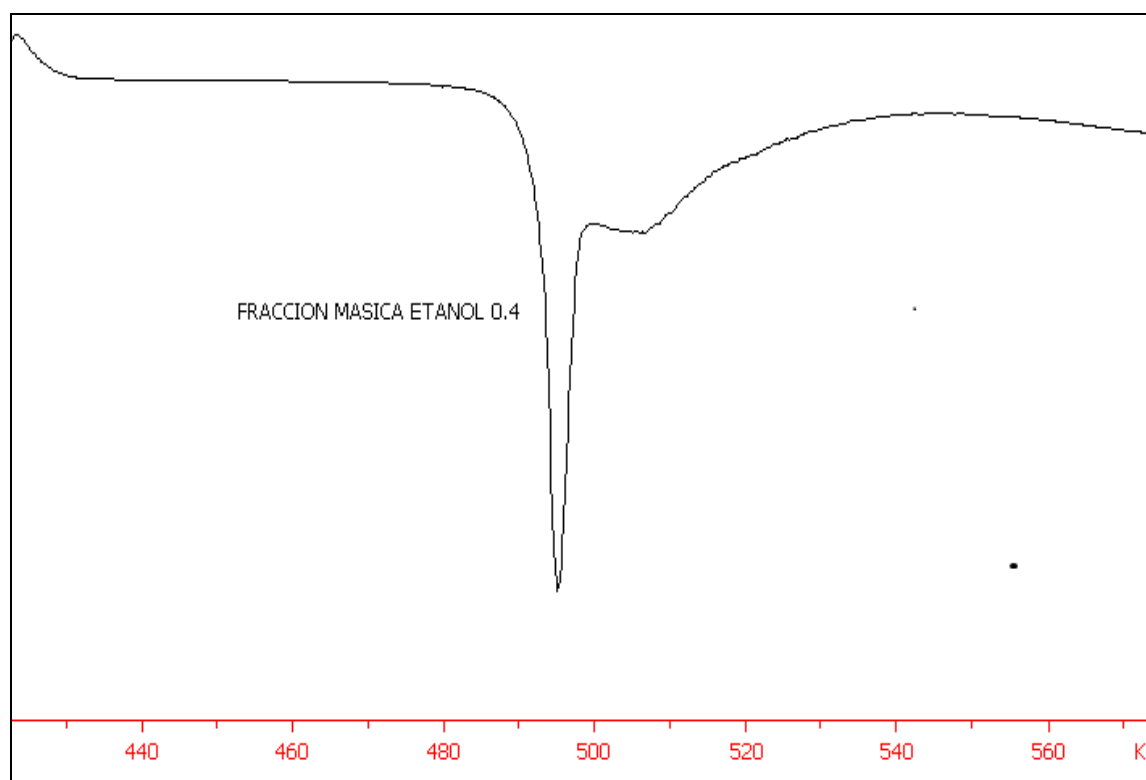
**Figura C-3. Termograma por calorimetría diferencial de barrido de la fase sólida después del equilibrio, Fracción másica etanol 0,20.**



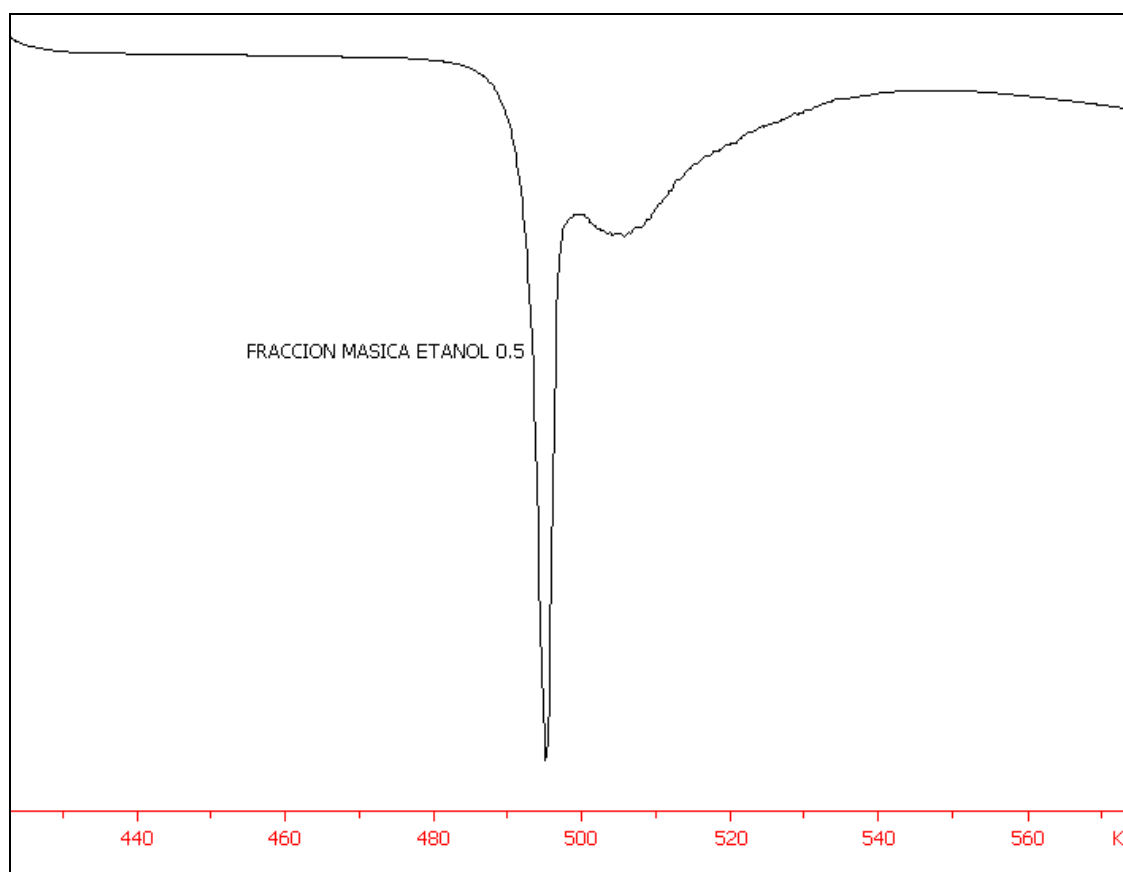
**Figura C-4. Termograma por calorimetría diferencial de barrido de la fase sólida después del equilibrio, Fracción másica etanol 0,30.**



**Figura C-5. Termograma por calorimetría diferencial de barrido de la fase sólida después del equilibrio, Fracción másica etanol 0,40.**

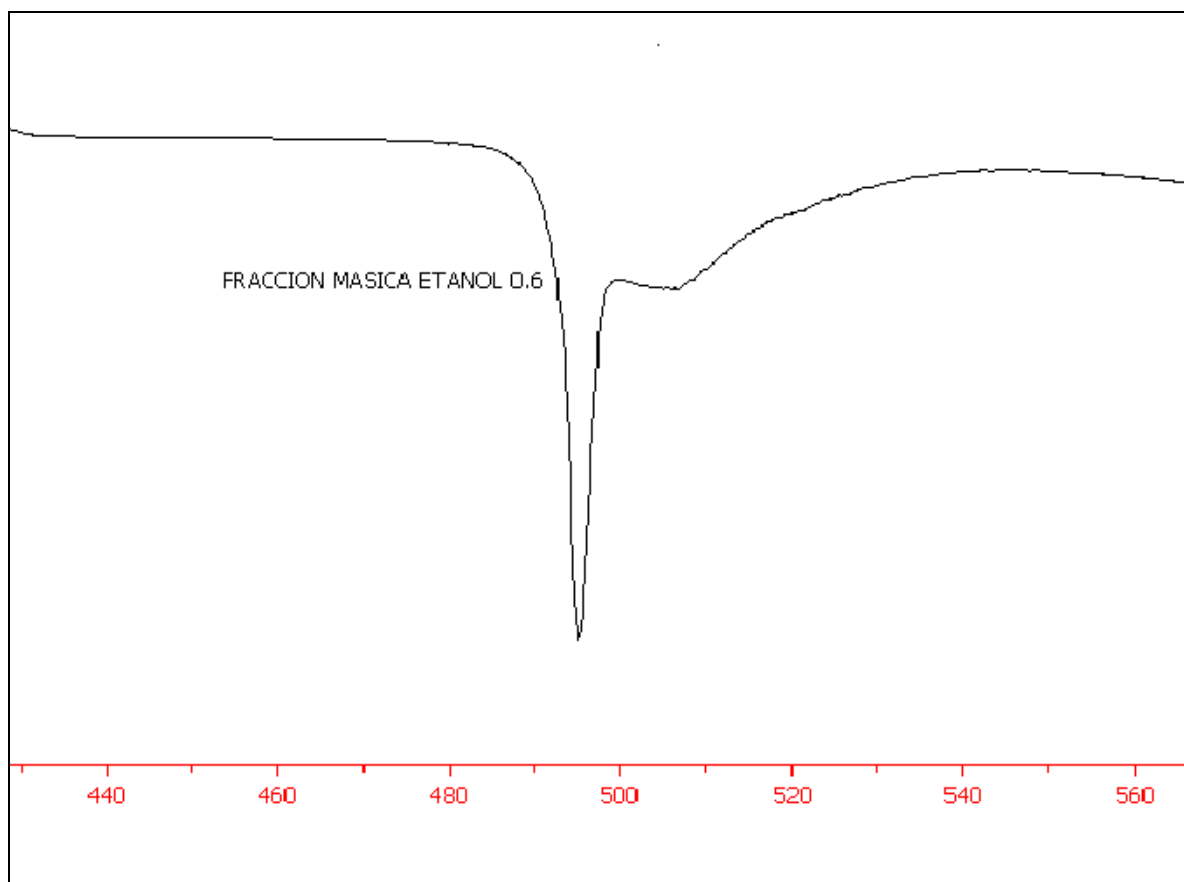


**Figura C-6. Termograma por calorimetría diferencial de barrido de la fase sólida después del equilibrio, Fracción másica etanol 0,50.**

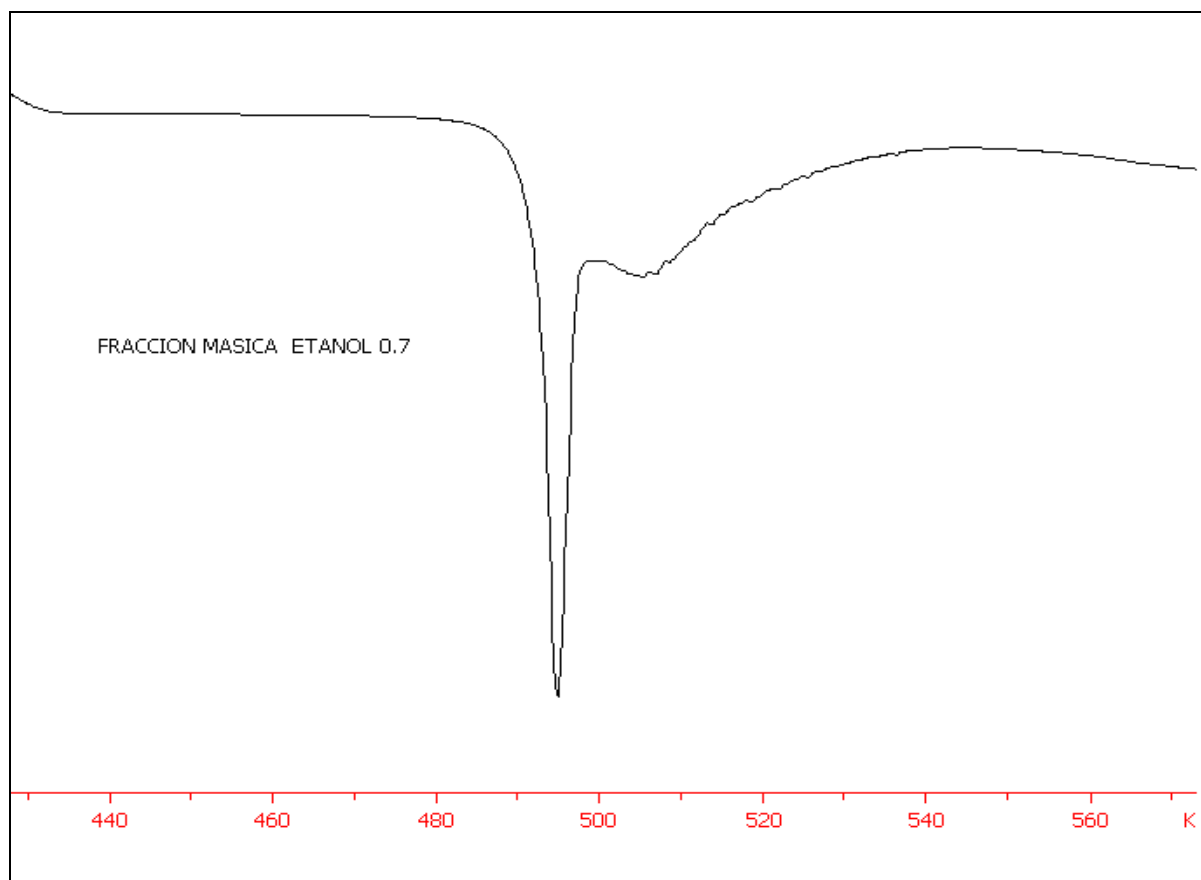




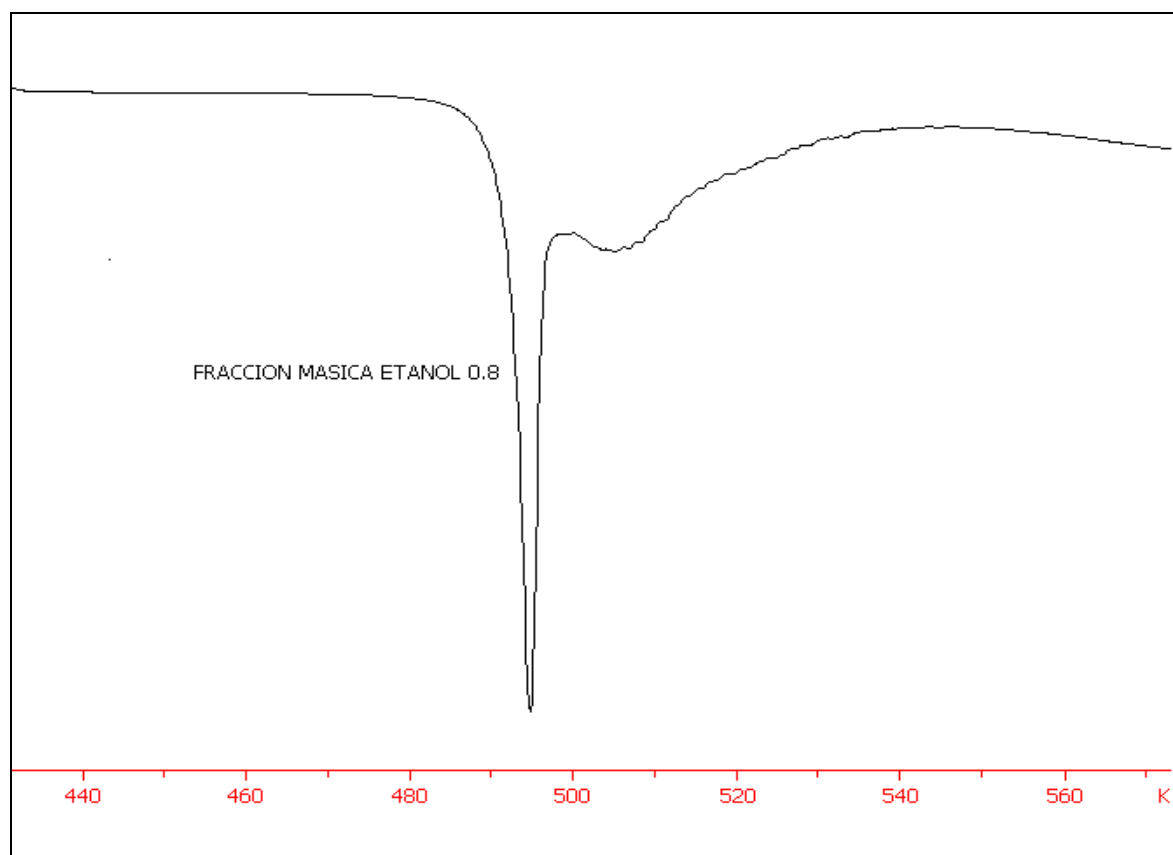
**Figura C-7. Termograma por calorimetría diferencial de barrido de la fase sólida después del equilibrio, Fracción másica etanol 0,60.**



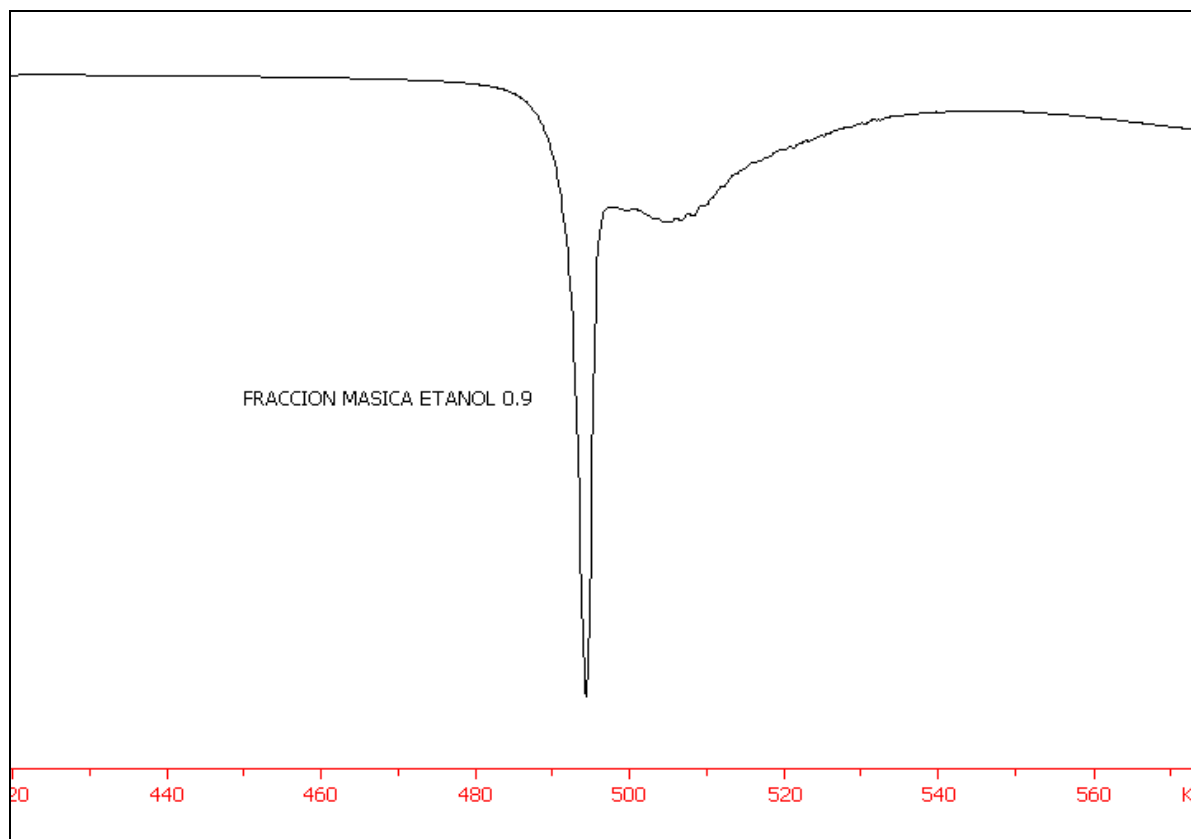
**Figura C-8. Termograma por calorimetría diferencial de barrido de la fase sólida después del equilibrio, Fracción másica etanol 0,70.**



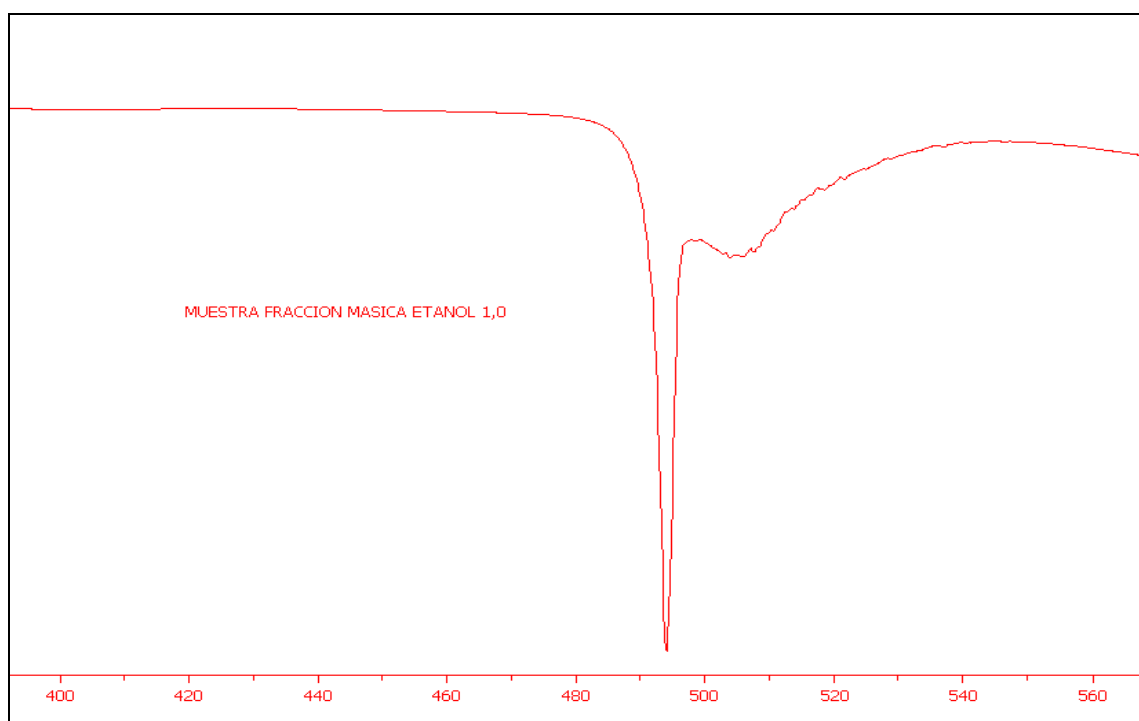
**Figura C-9. Termograma por calorimetría diferencial de barrido de la fase sólida después del equilibrio, Fracción másica etanol 0,80.**



**Figura C-10. Termograma por calorimetría diferencial de barrido de la fase sólida después del equilibrio, Fracción másica etanol 0,90.**



**Figura C-11. Termograma por calorimetría diferencial de barrido de la fase sólida después del equilibrio, Fracción másica etanol 1,00.**



## D. Anexo: Ecuaciones de las rectas obtenidas a partir de las gráficas de Van't Hoff

Las siguientes ecuaciones se obtuvieron de las gráficas que relacionan el logaritmo natural de las concentraciones expresadas en fracción molar (con su respectiva desviación estándar), en función de  $1/T-1/T_{hm}$ , se asume que la ecuación es del tipo  $y = a+bx$ .

Tabla D-1. Valores de la pendiente ( $\pm$  desviación estándar), del intercepto ( $\pm$  desviación estándar) y del coeficiente de correlación de las gráficas de Van't Hoff para ClonLis.

Mezcla cosolvente( $\mu_{EtOH}$ )	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>r<sup>2</sup></b>
0,00	-5,230 (0,007)	-6.315,885 (95,2)	-0,997
0,10	-4,776 (0,002)	-8.053,01 (23,5)	-0,999
0,20	-4,381 (0,002)	-9.513,35 (17,63)	-1,000
0,30	-4,112 (0,002)	-10.142,1 (22,255)	-1,000
0,40	-3,929 (0,002)	-10.097,0 (32,4)	-1,000
0,50	-3,777 (0,011)	-9.991,55 (139,4)	-0,997
0,60	-3,722 (0,006)	-9.170,49 (74,40)	-0,999
0,70	-3,687 (0,006)	-8.468,03 (76,11)	-0,999
0,80	-3,800 (0,002)	-7.068,79 (31,8)	-0,999
0,90	-3,960 (0,003)	-6.025,2 (38,2)	-0,999
1,00	-4,671 (0,001)	-3.180,32 (16,4)	-0,999

## Bibliografía

Almanza, F; Holguín A. R.; Delgado D. R.; Martínez, F.; Jouyban, A. (2012), Solution Thermodynamics of Sodium Diclofenac in Ethanol + Water Mixtures and Correlation with the Jouyban-Acree Model, *Lat. Am. J. Pharm.* **31** (3): 427-36.

Ansel, H.C., N.G. Popovich, and L.V. Allen, (1995), *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 6th edition, Williams & Wilkins, Baltimore.

Atkins, P.W., (1985), *Fisicoquímica*, Fondo Educativo Panamericano, Mexico, D.F., pp. 144-152.

Barton, A., (1991), *Handbook of Solubility Parameters and Other Cohesion Parameters*, 2nd edition, CRC Press, New York.

Bevington, P.R., (1969), *Data Reduction and Error Analysis for the Physical Sciences*, Mc-Graw-Hill Book Co., New York.

Brown, G. H., (1963), Regular solutions. by joel h. hildebrand and robert l. scott. *Inorganic Chemistry*, 2(2):431-432.

Bustamante, P.; Romero, S.; Peña, A., Escalera, B.; Reillo, A. (1998), Nonlinear enthalpy-entropy compensation for the solubility of drugs in solvent mixtures: paracetamol, acetanilide and nalidixic acid in dioxane-water, *J. Pharm. Sci.* 87, 1590-1596.

Chow, H.; Chen, H.; Ng, T.; Myrdal, P., Yalkowsky, S.H. (1995), Using back-propagation networks for the estimation of aqueous activity coefficients of aromatic organic compounds, *J. Chem. Inf. Comp. Sci.*, 35, 723-728.

Delgado, D.R.; Holguín, A.R.; Almanza, O.A.; Martinez, F.; Marcus, Y. (2011), Solubility and preferential solvation of meloxicam in ethanol + water solvent mixtures, *Fluid Phase Equilibria*, 305(1) 88-95.

Delgado, D.R.; Martínez, F. (2010), Thermodynamic analysis of the solubility of propranolol-HCl in ethanol + water cosolvent mixtures, *Lat. Am. J. Pharm., LAJP* 1965-10.

Delgado, D.R.; Romdhani, A.; Martínez, F. (2012), Solubility of sulfamethizole in some propylene glycol + water mixtures at several temperatures, *Fluid Phase Equilibria*, 322, 113-119.

Delgado, D.R.; Vargas, E.F.; Martínez, F. (2010), Thermodynamic study of the solubility of procaine-HCl in some ethanol + water cosolvent mixtures, *J. Chem. Eng. Data*, DOI: 10.1021/jc900958z.

Cristancho, D.M.; Sotomayor, R.G.; Delgado D.R.; Romdhan A.; Martínez F. (2011), Thermodynamics of mixing of the beta-adrenergic blocker propranolol hydrochloride in ethanol + water mixtures, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, 40(2), 261-271.

Fátima, L.M.; Carneiro, A.P.; Queimada, A.J.; Simao, P.; Macedo, E.A. (2009), Temperature and solvent effects in the solubility of some pharmaceutical compounds: Measurements and modeling, *J. Pharm. Sci.*, 37, 499-507.

Florence, A.T.; Atwood D. (1998), *Physicochemical Principles of Pharmacy*, 3rd edition, MacMillan Press Ltd., London, pp. 64-70.

Gantiva, M.; Yurquina, A.; Martínez, F. (2010), Solution thermodynamics of ketoprofen in ethanol + water cosolvent mixtures, *J. Chem. Eng. Data* 55, 113-118.

Holguín, A.; Delgado, D.R. Martínez, F.; Marcus, Y. (2011), Solution thermodynamics and preferential solvation of meloxicam in propylene glycol + water mixtures, *J. Solution Chem.*, 40, 1987-1999.

Irwing, M.K.; Rosenberg M.R. (2000), *Chemical Thermodynamics: Basic Theory and Methods*, 6th edition, John Wiley & Sons, Inc., New York.

Jiménez, J.A.; Martínez, F. (2006), Thermodynamic magnitudes of mixing and solvation of acetaminophen in ethanol + water cosolvent mixtures, *Rev. Acad. Colomb. Cienc.* 30, 87-99.

Khalifeh, I. (2000), Thermodynamic evaluation of ibuprofen solubility in aqueous and non-aqueous cosolvent systems, Ph.D. thesis, Purdue University, Ann Arbor, MI.

Kramer, E.H.; Sasseti, B.; Kaminke, A.J.; De Los Santos, A.R.; Marti, M.L.; Di Girolamo, G. (2001), Acción del clonixinato de lisina sobre la función plaquetaria. Comparación con otras drogas antiinflamatorias no esteroideas. *Medicina (B Aires)*; 61(3):301-7.



Kristl, A.; Vesnaver, G. (1995), Thermodynamic investigation of the effect of octanol-water mutual miscibility on the partitioning and solubility of some guanine derivatives, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* 91, 995-998

Krug, R.R.; Hunter, W.G.; Grieger, R.A. (1976), Enthalpy-entropy compensation. 2. Separation of the chemical from the statistical effects, *J. Phys. Chem.*, 80, 2341-2351.

Krymchantowsk, I A. V.; Barbosa J.S.; Cheim C.; Alves L.A. (2001), Oral lisien cloxinate in the acute treatment of migraine. *Arq. Neuropsiquiatr* ;59(1):46-49.

Levine, I.N. (2004), *Fisicoquímica*, 5ª edición, McGraw Hill, Madrid.

Manrique, J.; Martínez, F. (2007), Solubility of ibuprofen in some ethanol + water cosolvent mixtures at several temperatures, *Lat. Am. J. Pharm.* 26, 344-354.

Marcus, Y. (1977), *Introduction to Liquid State Chemistry*. John Wiley & Sons, New York.

Martin, A.; Bustamante, P. Chun, A.H.C. (1993), *Physical Pharmacy: Physical Chemical Principles in The Pharmaceutical Sciences*, 4th edition, Lea &Febiger, Philadelphia, pp. 212-242.

Martínez, F.; Gómez A. (2002), Thermodynamics of partitioning of some sulfonamides in 1-octanol-buffer and Liposome Systems. *J. Phys. Org Chem*, **15**, 874-880.

Martínez, F.; Peña, M.A.; Bustamante, P. (2011), Thermodynamic analysis and enthalpy-entropy compensation for the solubility of indomethacin in aqueous and non-aqueous mixtures, *Fluid Phase Equilibria*, 308, 98-106.

Moore, W. (1958), The use of an approximate dielectric constant to blend solvent systems, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 47, 855.

Mora, C.P., (2006), *Estudio Termodinámico de la Transferencia de Naproxeno entre Medios Acuáticos y Algunos Sistemas Orgánicos*, Tesis de Maestría en Ciencias Farmacéuticas, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C.

Oss, C.J. (2006), *Interfacial Forces in Aqueous Media*, 2a Edición, Taylor & Francis Grup, New York, pp 25-48.

Pacheco, D.; Manrique, Y.; Vargas, E.; Barbosa, H.; Martínez, F. (2007), Validez del Método extendido de Hildebrand en la predicción de las solubilidades de Ibuprofén y Naproxén en mezclas propilenoglicol+etanol, *Rev. Colomb. Quím.*, 36, 55-72.

Pallapies, D.; Salinger, A.; Meyer zum Gottesberger, A.; Atkins, D.J.; Rohlede, G.; Nagyivanyi, P.; Peskar, B.A. (1995), Effects of lysine clonixinate and ketorolac tromethamine on prostanoïd release from various rat organs incubated ex vivo. *Life Sci.*;57(2):83-9.

Perlovich, G.L.; Kurkov, S.V.; Bauer-Brandl, A. (2003), Thermodynamics of solutions: II. flurbiprofen and diflunisal as models for studying salvation of drug substances, *Eur. J. Pharm.Sci.*, 19, 423 -432.

Prausnitz, J.M.; Lichtenthaler, R.N.; Azevedo, E.G. (2000), *Termodinámica Molecular de los Equilibrios de Fase*, 3a Edición, Prentice Hall, Madrid.

Rodríguez, G.A.; Delgado, D.R.; Martínez, F.; Jouyban, A.; Acree, Jr., W. E. (2012), Solubility of naproxen in ethyl acetate + ethanol mixtures at several temperatures and correlation with the Jouyban-Acree model, *Fluid Phase Equilibria*, 320, 49-55.

Rubino, J.T. (2006), *Cosolvents and Cosolvency*, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Tercera Edición, James Swarbrick.

Shoemaker, D.P.; Garland, G.W. (1968), *Experimentos de Fisicoquímica*, Unión Tipográfica Editorial Hispano Americana, México.

Sorby, D.L.; Bitter R.G.; Webb J.G. (1963), Dielectric constants of complex pharmaceutical solvent systems I. Water-Ethanol-Glycerin-Propylene glycol, *J.Pharm.Sci.*, 52, 1149.

Tomlinson, E. (1983), Enthalpy-entropy compensation analysis of pharmaceutical, biochemical and biological systems, *Int J. Pharm.*, 13, 115-144.

Yalkowsky, S.H. (1999), *Solubility and Solubilization in Aqueous Media*, American Chemical Society and Oxford University Press, N.Y.